

EXPERIMENTELLE STUDIE ZUR FRAGE
DER MAGNETFELDWIRKUNG AUF
DIE FRAKTURHEILUNG
(TIBIAOSTEOTOMIE BEI DER RATTE).
ANREICHERUNG VON Tc-99-MDP,
PRÜFUNG DER ZUGFESTIGKEIT,
BESTIMMUNG DER ALKALISCHEN
PHOSPHATASE

Reinhard Sailer

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BALNEOLOGIE UND
KLIMATOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. DREXEL

EXPERIMENTELLE STUDIE ZUR FRAGE DER MAGNETFELDWIRKUNG
AUF DIE FRAKTURHEILUNG (TIBIAOSTEOTOMIE BEI DER RATTE),
ANREICHERUNG VON Tc-99-MDP, PRÜFUNG DER ZUGFESTIGKEIT,
BESTIMMUNG DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
REINHARD SAILER
AUS
VILSBIBURG

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. Schnizer

Mitberichterstatter : Prof. Dr. Drexel

Dekan : Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1985

INHALT

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 VERFAHREN ZUR ELEKTROSTIMULATION VON KNOCHEN- WACHSTUM UND REGENERATION	2
2. EIGENE VERSUCHE	9
2.1 FRAGESTELLUNG	9
2.2 MATERIAL UND METHODE	9
2.2.1 Versuchstiere und Tierhaltung	11
2.2.2 Operation und Narkose	11
2.2.3 Postoperativer Verlauf	12
2.2.4 Die Applikation des Magnetfeldes	12
2.2.4.1 Die Verteilung der Tiere auf die einzelnen Gruppen	12
2.2.4.2 Verwendete Geräte	14
2.2.4.3 Die Erzeugung des magnetischen Feldes	15
2.2.4.4 Überprüfung der effektiv erreichten Gaußzahl	17
2.2.4.5 Die Unterbringung der Therapie- und Kontroll- tiere in den Spulen - Temperaturkontrollen	19
2.2.4.6 Therapiezeit	19
2.2.5 Kontrolle des Gewichts der Versuchstiere	21
2.2.6 Histologie	21
2.3 OBJEKTIVIERUNG DES THERAPIEERFOLGES	22
2.3.1 Präparation der Knochen	22
2.3.2 Szintigraphie	22
2.3.3 Bestimmung der alkalischen Phosphatase	24
2.3.4 Biomechanische Untersuchung auf Zug- festigkeit	25
2.3.5 Statistik	27

	Seite
2.4	ERGEBNISSE 28
2.4.1	Ergebnisse der Temperaturkontrollen 28
2.4.2	Ergebnisse bei den mit Kirschnerdraht geschienten Osteotomien 29
2.4.2.1	Röntgenkontrolle des Heilungsverlaufs 29
2.4.2.2	Kontrolle des Gewichtes der Versuchstiere 31
2.4.2.3	Histologie 31
2.4.2.4	Impulsratenquotienten 35
2.4.2.5	Alkalische Phosphatase 37
2.4.2.6	Prüfung der Zugfestigkeit 39
2.4.3	Ergebnisse bei den mit Glasfasernagel geschienten Osteotomien 41
2.4.3.1	Kontrolle des Gewichtes der Versuchstiere 41
2.4.3.2	Histologie 42
2.4.3.3	Impulsratenquotienten 43
2.4.3.4	Alkalische Phosphatase 45
2.4.3.5	Prüfung der Zugfestigkeit 47
3.	DISKUSSION 49
3.1	ZUR ANWENDUNG DER MAGNETFELDTHERAPIE IN FORSCHUNG UND KLINIK 49
3.2	DISKUSSION DER METHODE 63
3.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE 69
4.	ZUSAMMENFASSUNG 80
5.	LITERATUR 81

1. EINLEITUNG

Seit der Chirurg und Physiker LUIGI GALVANI die Wirkung der Elektrizität bei der Muskelbewegung beschrieb, rückte die Bioelektrizität zunehmend in das Bewußtsein der Forschung. Man entdeckte, daß elektrische Vorgänge eine entscheidende Rolle für die neuromuskuläre Aktivität, das Wachstum und die Reparation von Gewebe, die Drüsensekretion und für die Funktion der Zellmembranen spielen.

In der Folge wurde natürlich auch versucht, therapeutischen Nutzen aus diesen Erkenntnissen zu ziehen. Es entwickelte sich das weite Gebiet der Elektrophysiotherapie in der physikalischen Medizin. Auch der Magnetismus, über dessen heilenden Wirkungen seit Menschengedenken magische Vorstellungen herrschen, wurde Gegenstand ernster wissenschaftlicher Forschung, aber auch von mehr oder weniger vagen Spekulationen mit kommerziellem Hintergrund.

Insbesondere wird zur Zeit die Rolle, die die Magnetfeldtherapie bei der Heilung von Knochenfrakturen und besonders bei der Therapie orthopädischer Problemfälle wie Pseudarthrosen, M. Sudeck etc. spielen könnte, heftig diskutiert. Die Magnetfeldtherapie kann hierbei nicht isoliert betrachtet werden, sondern sie reiht sich ein in eine Vielzahl unterschiedlicher Verfahren, mit denen versucht wird, durch von außen applizierte geeignete elektrische und/oder magnetische Energie eine Förderung der Knochenheilung zu erreichen.

In dieser Arbeit sollen diese Verfahren zunächst kurz vorgestellt werden, um eine Orientierung über die Stellung der Magnetfeldtherapie auf dem Gebiet der Elektrostimulation der Knochenheilung zu geben. Das eigentliche Ziel der Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses eines von außen

applizierten magnetischen Feldes auf die Vorgänge der Frakturheilung per secundam anhand eines tierexperimentellen Modells der osteotomierten Rattentibia.

1.1 VERFAHREN ZUR ELEKTROSTIMULATION VON KNOCHENWACHSTUM UND REGENERATION

Die Verfahren zur Elektrostimulation der Knochenheilung leiten sich vor allem von der durch FUKADA und YASUDA (35) beschriebenen piezoelektrischen Aktivität des Knochens ab.

Der Begriff Piezoelektrizität bezieht sich auf das Verhalten bestimmter Kristalle mit polarer Achse und ohne Symmetriezentrum. Diese werden an ihrer Oberfläche elektrisch geladen, wenn sie mechanisch durch Druck oder Zug beansprucht werden. Der umgekehrte Effekt besteht darin, daß ein Kristall im elektrischen Feld mechanische Deformationen erleidet (42). FUKADA und YASUDA beschrieben beide Effekte, d.h. sowohl den direkten als auch den indirekten piezoelektrischen Effekt am getrockneten Knochen (35).

Man beobachtete darüber hinaus, daß im Druckbereich negative und im Bereich des Zuges positive Potentiale abgeleitet werden können (4). Diese Richtung der Polarisierung soll bis in den frakturierten Zustand beibehalten werden. Mittels in-vivo Experimenten wurde gezeigt, daß kein wesentlicher Unterschied in den Potentialmustern lebender und toter Knochen besteht (28). Piezoelektrische Potentiale, die man auch als Streßpotentiale bezeichnen kann, werden durch Be- und Entlastung des Knochens hervorgerufen. Als Quelle für die Erzeugung dieser Potentiale wird das

Kollagen angesehen, das eine axialsymmetrische Faserstruktur aufweist (40, 104).

Der postulierte Zusammenhang zwischen Piezoelektrizität und funktioneller Anpassung der Knochenstruktur führte zu der Frage, ob durch elektrische Stimulierung eine Beschleunigung der Knochenheilungsvorgänge zu erreichen sei. Es wurde hierzu eine große und fast verwirrend erscheinende Vielzahl von Stimulationsverfahren entwickelt, die aus den verschiedenen Theorien zu Ursprung und Verhalten der am Knochen wirksamen elektrischen Potentiale resultieren. Zunächst versuchte man, das Knochenwachstum mit Gleichstrom zu stimulieren. Ausgehend von der Beobachtung, daß sich die konkave Seite des biegebelasteten Knochens negativ gegen die konvexe auflädt, gelang es BASSETT, PAWLUK und BECKER (11), um die Kathode einer implantierten Gleichstromelektrode Knochenwachstum zu erzeugen. Als dc-Stimulator benutzten sie eine Batterie, die mit einem Widerstand in Serie geschaltet war. Sie stellten fest, daß der so erhaltene Strom schwierig zu kontrollieren sei wegen der Polarisationswirkung der Körperflüssigkeiten und wegen des Abfalls der Batteriespannung mit der Zeit. Auch sei er in der Größenordnung einiger Mikroampere geringer als erwünscht. Charakteristischerweise wurde bei diesen Experimenten die Knochenneubildung um die Kathode beobachtet, während um die Anode die osteoklastische Aktivität vorherrschte. Man beobachtete, besonders bei höheren Stromstärken, regelrechte Destruktionen um die Anode (11, 36).

Bei den meisten Tierversuchen mit Gleichstrom waren die stimulierenden Elektroden in zwei Bohrlöchern im Cortex von Tibia oder Femur untergebracht. Auch bei der Heilung experimenteller Osteotomien sowie aus der klinischen Anwendung bei Pseudarthrosen wird über positive Ergebnisse der Stimulation mit konstantem Gleichstrom berichtet (20, 21, 60, 95, 96, 98).

Der Gleichstromstimulation von Pseudarthrosen und Knochendefekten liegt als Theorie eine Ansteuerung von sogenannten Frakturpotentialen zugrunde (77, 91). Nach SCHELLNACK (77) kommt es in der Folge einer Fraktur an der Bruchstelle zu einem negativen Potentialmaximum sowie im gesamten betroffenen Knochen zu einer relativen Zunahme der Elektro negativität. Dieses Potentialgefälle soll durch die Stimulation bei Pseudarthrosen und verzögerter Knochenheilung künstlich erzeugt bzw. ein bestehendes Potential überhöht werden.

Um die schädlichen Auswirkungen des konstanten Gleichstroms, die insbesondere im Bereich der Anode beobachtet wurden, zu verringern, begann man, ihn in der verschiedensten Weise zu variieren. So führte man etwa Versuche mit monophasischen Stromimpulsen durch, wobei die Stimulation auch hier über implantierte Elektroden erfolgte (66, 74). ZILCHNER (102, 103) verwendete im Tierexperiment einen pulsierenden Gleichstrom, wobei er die stimulierenden Elektroden derart anordnete, daß die Kathode in die Osteotomie, die Anode proximal davon in den Markraum eingebracht wurde.

Andere Autoren (47, 48) verwendeten statt gepulstem Gleichstrom Spannungsimpulse. Bei diesem Verfahren werden keine Gewebsnekrosen bei signifikantem Zuwachs an Knochenmasse beschrieben.

Die grundsätzliche Alternative zur Gleichstromanwendung besteht in der Stimulierung mit Wechselstrompotentialen. Letztere werden von verschiedenen Autoren bevorzugt, weil dadurch einerseits die destruierende Wirkung der Gleichstromanwendung im Bereich der Anode verhindert werden kann und diese Stromform andererseits den Piezopotentialen des Knochens am ehesten entsprechen soll (91, 104). Wie beim Gleichstrom werden auch bei der Wechselstromapplikation die verschiedensten Impulsformen benutzt.

Es werden Experimente mit sinusförmigem Wechselstrom beschrieben, der über implantierte Elektroden zugeführt wird (52, 101). Als weiteres Wechselstromsignal wurden auch bipolare Rechteckimpulse statt der sinusförmigen Schwingungen verwendet (46). Mit dem letztgenannten Verfahren wurden 11 Patienten behandelt, bei denen Distraktionsosteotomien vorgenommen worden waren oder Pseudarthrosen vorlagen. Die Frequenz der Rechteckimpulse betrug 1 Hz und die Amplitude war konstant $\pm 20 \mu\text{A}$. Die Autoren beschreiben eine "Beschleunigung der Ausrichtung des neugebildeten Kallus und ossäre Konsolidierung" (46).

Als ein neues Verfahren der Wechselstromstimulation der Knochenheilung wurden 1979 Versuche mit sogenannten Mittelfrequenz- bzw. Interferenzströmen veröffentlicht (39). Diese entstehen im Körper durch Superposition zweier mittelfrequenter Sinusströme, die über zwei Elektrodenpaare zugeführt werden, und zwar so, daß sich die beiden Stromkreise am Krankheitsort kreuzen (58).

Ein ähnliches Verfahren stellt die Interferenzstromtherapie nach Nemec dar, bei der zur Reizung zwei MF-Ströme verwendet werden, die sich in ihrer Trägerfrequenz etwas unterscheiden (91; 92). Im Kreuzungsbereich der beiden MF-Ströme kommt es zu Schwebungen. Für Knochenbruchheilung und Pseudarthrosen werden Schwebungsfrequenzen von 100 Hz angewandt (92).

Da bei den meisten der bisher dargestellten Verfahren transkutan verlaufende elektrische Kontakte notwendig sind, die insbesondere bei ambulanter Anwendung ein nicht unerhebliches Infektionsrisiko darstellen, entschloß sich KRAUS, die Wechselstromstimulierung induktiv über ein äußeres Magnetfeld durchzuführen (57). Hierzu wird eine Solenoid-Spule verwendet, die ein biphasisches, sinusfö-

mig pulsierendes Magnetfeld erzeugt. Die magnetischen Feldlinien verlaufen dabei in Längsrichtung des Knochens. Eine an der Frakturstelle implantierte Sekundärspule soll die magnetische Energie aufnehmen und in einen elektrischen Strom umwandeln. Der Ausgang dieser Sekundärspule, die auch als Übertrager bezeichnet wird, ist mit den Elektroden im Gewebe verbunden. Zwischen diesen erstreckt sich das elektrische Wechsellpotential, das in oben angegebener Arbeit in einer Größenordnung von 0,3 bis 0,5 Volt beschrieben wird, und hält den gewünschten Strom von etwa 1 bis 2 $\mu\text{A}/\text{mm}^2$ an der Elektrodenoberfläche aufrecht. Als Elektroden werden meist Schrauben benutzt, in den Fällen, in denen eine AO-Platte zur Anwendung kommt, etwa die Schrauben dieser Platte. Eine besondere Konstruktion erlaubt die Anwendung des Verfahrens auch in Verbindung mit einem Küntscher-Nagel. Dabei werden die Elektroden in dessen Oberfläche eingelassen und der Übertrager im Inneren des Nagels fixiert.

Die magnetische Flußdichte beträgt in diesem System zwischen 50 und 100 Gauß, das sinusförmig pulsierende Magnetfeld hat eine Frequenz von 6 bis 14 Hz. Den Einfluß der elektrischen Komponente seines Systems sieht KRAUS unmittelbar auf "die Vorgänge des Mineralstoffwechsels an der kollagenen Knochenmatrix gerichtet" (56). KRAUS entschied sich für die Anwendung eines Wechsellpotentials, das der piezo-elektrischen Polarisierung entsprechen soll (57).

Die Rolle des magnetischen Feldes besteht einerseits darin, den Induktionsstrom zu erzeugen, andererseits wird ihm von KRAUS auch eine eigenständige biologische Wirksamkeit zugesprochen. So soll es die Sauerstoffatmung und damit zusammenhängend die Durchblutung im Frakturbereich fördern (55, 56). Für bestimmte Indikationen wird auch von KRAUS die alleinige Anwendung des magnetischen Feldes, also ohne implantierten Übertrager, empfohlen (56).

Ein anderes, von BASSETT e.a. (10) entwickeltes System beruht ebenfalls auf der Stimulierung der Knochenheilung durch ein außerhalb des Körpers erzeugtes magnetisches Feld, doch unterscheidet es sich in einigen wesentlichen Parametern von dem oben dargestellten Verfahren nach KRAUS. BASSETT e.a. benutzten zunächst ein elektrostatisches Feld, das durch zwei Metallspulen erzeugt wurde, die mit einer 100 V starken Batterie verbunden waren. Die Metallspulen wurden medial und lateral der osteotomierten Kani-
ninchentibia angebracht. Um dieses System jedoch auf den Menschen zu übertragen, müßte man, nach Angaben der Autoren (9), in Anpassung an die dickeren Extremitäten den Plattenabstand vergrößern und eine entsprechend höhere Spannung anlegen, um akzeptable Feldstärken zu erreichen. Es sind aber bereits Spannungen im Bereich von 100 V mit einem möglichen Risiko für den Patienten verbunden. Deshalb entschloß man sich zur Anwendung eines elektrodynamischen Feldes.

Wie KRAUS verwendet BASSETT Solenoid-Spulen. Es werden jeweils zwei solcher Helmholtz-Spulen genau parallel medial und lateral der Osteotomie- bzw. Frakturstelle angebracht. Sie erzeugen ein pulsierendes magnetisches Feld, dessen Feldlinien senkrecht zur langen Achse des Knochens stehen, d.h. das Feld wirkt im Verfahren nach BASSETT rechtwinklig zu der Richtung des Feldes im Verfahren nach KRAUS ein. Statt des sinusförmig, biphasisch pulsierenden Magnetfeldes verwendet BASSETT verschiedene Impulsformen. Einmal kommen 380 Micro-Sekunden breite Einzelimpulse mit einer Wiederholungsfrequenz von 72 Hz zur Anwendung. Die zweite Impulsform stellt sich als "Sequenz von Stromstößen mit Einzelimpulsen von 200 Micro-Sekunden Breite" (92) dar. Die Breite einer Sequenz beträgt 5 Millisekunden, die Wiederholungsfrequenz 2 bis 15 Hz. Je nach Indikation werden die Höhe, Breite und Form von positiver und negativer Am-

plitude variiert (13). Die Flußdichte beträgt 2 Gauß. Das magnetische Feld soll im Bruchspalt ein elektrisches Feld erzeugen, das senkrecht zu den magnetischen Feldlinien steht.

Neben dem System nach KRAUS/LECHNER werden in der Bundesrepublik von verschiedenen Firmen Geräte angeboten, die mit verschiedenen Impulsmustern langsam pulsierende elektromagnetische Felder für die mannigfaltigsten Indikationen liefern sollen (siehe 50). Die Impulsmuster bestehen etwa aus mehreren kurz aufeinanderfolgenden Signalen, die sich nach einer gewissen Pause wiederholen oder es wird einfach ein ein- und ausgeschalteter Spulengleichstrom verwendet. Bei dem Gerät, mit dem auch vorliegender Versuch bestritten wurde, erfolgt die Spulenspeisung über Netzhalbwellen (siehe unter "Material und Methode"). Der Knochen wird in seiner Längsachse vom Magnetfeld durchflossen.

Zu diesem System veröffentlichte HAIMOVICI (40) eine Studie mit 32 Patienten, die wegen Metatarsus primus varus beidseits osteotomiert worden waren. Nach 12wöchiger Stimulation einer Seite mit einem Magnetfeld von 50 Gauß und 10 Hz wird eine signifikant bessere Heilung der stimulierten Seite beschrieben.

2. EIGENE VERSUCHE

2.1 FRAGESTELLUNG

Im vorliegenden tierexperimentellen Versuchsansatz sollte die Möglichkeit geprüft werden, am Modell der osteotomierten Rattentibia eine Wirkung magnetischer Felder im Sinne der Förderung frakturheilender Vorgänge zu objektivieren. Insbesondere zielte der Versuch auf die Frage ab, ob sich anhand dieses Modells eventuelle direkte Einflüsse des Magnetfeldes auf Stoffwechselvorgänge im Frakturbereich unabhängig von einer architektonischen Orientierungsfunktion, wie sie für magnetische Felder ebenfalls häufig postuliert wird (9), darstellen ließen, indem man die Versuchstiere dem einwirkenden Feld frei beweglich aussetzte.

2.2 MATERIAL UND METHODE

In den meisten der bisher durchgeführten Versuche zur Stimulation der Knochenheilung durch elektromagnetische Felder wird die Knochenstruktur in einer definierten Richtung von den einwirkenden Feldlinien durchströmt. Andererseits wurde gezeigt, daß die Richtung der Einwirkung durchaus nicht in allen Versuchen einheitlich ist und trotzdem ähnliche erzielte Erfolge angegeben werden. Zu bestimmten Fragestellungen über die Wirkung der Magnetfelder wurden auch Versuche an Ratten unternommen, in denen die Tiere durch speziell angepasste Käfige zwar insgesamt in ihrer Bewegungsfreiheit eingeschränkt waren, die zu stimulierenden Extremitäten jedoch frei bewegen konnten, so daß kein Einwirken des Feldes in einer streng definierten Richtung gegeben war (13, 25). Nach den angegebenen Ergebnissen scheint diese mangelnde Ausrichtung den Erfolg der Therapie nicht beeinträchtigt zu haben.

Im vorliegenden Versuchsansatz sollten die Tiere dem Feld frei beweglich ausgesetzt werden, d.h. es sollte keine Vorzugsrichtung der magnetischen Feldlinien zur Längsachse des osteotomierten Knochens gegeben sein. Hierbei liegt die Überlegung zugrunde, daß dadurch eine mögliche strukturbildende Wirkung des Magnetfeldes mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden kann und so andere Wirkmechanismen, etwa die Beeinflussung bestimmter Stoffwechselvorgänge, herausgestellt werden können. Um eine eventuell störende Wirkung des Feldes auf den Gesamtorganismus der Tiere zu überprüfen, wurden orientierend Gewichtskontrollen durchgeführt.

Entsprechend dem Versuchsziel wurden zur Wirkungsbeurteilung als Stoffwechselfparameter die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma und die Anreicherung von Technetium-99m-Methylen-diphosphonat im Knochen gewählt. Neben dieser radiologischen und biochemischen Methode wurde auch eine biomechanische Untersuchung des Frakturkallus vorgenommen, indem man dessen Reißfestigkeit ermittelte.

Die Osteotomie der Rattentibia, die zur besseren Standardisierung mit einem Marknagel als innere Schienung behandelt wurde, sollte ein Modell für eine ungestörte Knochenheilung per secundam intentionem sein. Um ferner zu überprüfen, ob der zur inneren Schienung der Osteotomie verwendete Kirschnerdraht aus Metall eine Rolle als leitendes Element bei der Magnetfeldwirkung spielen könnte, wurde in einer zweiten parallel laufenden Versuchsserie ein Nagel aus Glasfaserepoxyd verwendet.

2.2.1 Versuchstiere und Tierhaltung

Als Frakturmodell wurde die osteotomierte Rattentibia gewählt. Es handelte sich um männliche Sprague-Dawley-Ratten von ca. 300 g Gewicht. Jeweils zehn bzw. fünf Tiere wurden in handelsüblichen Käfigen untergebracht und hatten freien Zugang zu Laborfutter und Wasser.

Um eine Irritation des magnetischen Feldes durch Metallteile zu vermeiden, wurde darauf geachtet, daß sich keine Metallgegenstände, mit Ausnahme der Kirschnerdrähte, im Spulenbereich befanden. Deshalb wurden die Metallgitter der Käfige durch Plastikabdeckungen ersetzt und die Trinkflaschen mit Plastikverschlüssen versehen.

Die Spulen wurden zwecks thermischer Isolation mit einer doppelten Schicht von je 0,5 cm dicken Styroporplatten ausgekleidet. Auf diese Weise sollte verhindert werden, daß die von den Spulen ausgehende Heizwirkung ihrerseits die Heilung der Osteotomien beeinflusste. Jeweils zu Beginn und am Ende der Therapiezeit wurde die Temperatur in den Käfigen mittels eines Thermometers gemessen.

2.2.2 Operation und Narkose

Die Tiere wurden ca. 15 Minuten vor der Operation mit 6,4 mg Ketaminhydrochlorid und 1,6 mg Rompun je Tier intramuskulär narkotisiert. Hierzu wurden die Tiere am Oberschenkel der nicht zur Operation vorgesehenen Seite rasiert und die Injektionsstelle mit Merfen desinfiziert.

Nach der eingetretenen Betäubung wurde der rechte Unterschenkel rasiert und unter sterilen Kautelen durch einen etwa 1,5 cm langen Hautschnitt eröffnet. Unter der Tube-

rositas tibiae wurde dann mittels einer oszillierenden Säge die Tibia querosteotomiert. Anschließend wurde ein Kirschnerdraht bzw. ein eigens für den Versuch angefertigter Nagel aus Glasfaserepoxyd, je nach Zugehörigkeit des Tieres zu einer der beiden Versuchsserien, in die Markhöhle des proximalen Fragmentes bis zum Anstoß am Tibiaplateau eingeführt und das distale Fragment vorsichtig auf das freie Nagelende reponiert (Abb. 1). Bei diesem Vorgehen wurde auch die Fibula frakturiert. Durch den Marknagel (Länge 20 mm, Durchmesser 1 mm) wurde eine lockere innere Schienung erreicht, die zwar keine Rotationsstabilität gewährleistete, aber doch grobe Dislokationen ad laterum und ad axim verhinderte. Die Heilung der Fraktur erfolgte per secundam intentionem.

2.2.3 Postoperativer Verlauf

Die Tiere tolerierten Operation und Narkose fast ausnahmslos gut. Die meisten belasteten bereits am ersten Tag post operationem wieder beide Beine voll. Als Parameter für den Allgemeinzustand und das Gedeihen der Tiere nach der Operation wurden bei allen Tieren nach der Narkose und am Auswertungstermin Gewichtskontrollen durchgeführt. Einzelne Tiere wurden in bestimmten Abständen geröntgt, um einen Überblick über den Heilungsverlauf zu haben.

2.2.4 Die Applikation des Magnetfeldes

2.2.4.1 Die Verteilung der Tiere auf die einzelnen Gruppen

Die Versuchstiere wurden nach der Operation durch Ohrclips nummeriert und in zufälliger Verteilung entweder einer Kontroll- oder einer Therapiegruppe zugeteilt. Jede der Kon-



Abb. 1 zeigt die Operationssituation nach Reposition des peripheren Fragments auf das freie Nagelende.

troll- und Therapiegruppen bestand aus 15 Tieren, die zu je zehn bzw. fünf Tieren in einem handelsüblichen Käfig untergebracht waren. Bei den Käfigen der Therapiegruppen wurden alle Metallteile durch Plastikteile ersetzt. Einzelne Therapieergebnisse wurden später unter denselben Bedingungen mit kleineren Gruppen zu je zweimal zehn Tieren überprüft, worauf die z.T. unterschiedlichen Fallzahlen der einzelnen Gruppen zurückzuführen sind. Die ursprünglich operierten und die nachoperierten Tiere wurden in der Statistik jeweils zusammengefaßt.

Die Tiere waren, je nach Gruppenzugehörigkeit, für den 10., 20., 30. oder 50. Tag post operationem zur Auswertung vorgesehen. Diese Termine wurden in Anlehnung an die von HELLERER und BRÜCKNER (44) aufgestellte Kurve des zeitlichen Verlaufes der Anreicherung von Tc-99m-Diphosphonat nach Osteotomie gewählt. In dieser Arbeit wird am 20. Tag post operationem das Maximum der Anreicherung angegeben. Die übrigen Termine stellen die markanteren Punkte des Verlaufs dar.

2.2.4.2 Verwendete Geräte

Für die Therapie wurde das "biopulse"-System der Firma Elec, Wiesbaden, verwendet. Es besteht aus einem Impulsgenerator mit einer Anschlußspannung von 220 V und einer Anschlußleistung von ca. 600 W sowie einer zugehörigen Behandlungsspule mit einer Länge von 35 cm und einem Durchmesser von 50 cm. Das Gerät wurde mit 50 Hz Netzwechselspannung betrieben. Das Steuergerät bietet die Möglichkeit einer freien Wahl der gewünschten Intensität von 0 bis 100 Gauß (Scheitelwert) und einer Impulspaketsteuerung von 1 bis 50 Hz.

2.2.4.3 Die Erzeugung des magnetischen Feldes

Das Gerät der Firma Elec liefert laut Herstellerangaben (70) ein niederfrequentes, gepulstes Magnetfeld. Im vorliegenden Versuch wurden für die Behandlung der frischen Osteotomien folgende Parameter gewählt:

Intensität: 100 Gauß (laut Skala am Gerät)

Frequenz : 25 Hz

Ein "gepulstes Magnetfeld" entsteht, indem das Gerät Impulspakete der 50 Hz-Netzschiwingung mit einstellbarer Folgefrequenz liefert. Die im Versuch eingestellten 25 Hz bedeuten demnach, daß die 50 Hz-Netzschiwingung in der Sekunde 25mal an- und abgeschaltet wird. Für die Spulenspeisung werden direkte Netzhalbwellen gewählt.

Die Einstellung der Intensität, d.h. der effektiven Gaußzahl, erfolgt bei dem verwendeten Gerät über eine sogenannte Phasenanschnittsteuerung. Es werden von jeder negativen Welle der 50 Hz-Sinusschiwingung konstant etwa zwei Drittel abgeschnitten, d.h. während zwei Drittel der Dauer der negativen Welle liegt an der Spule keine Spannung.

Der Anteil, der von der positiven Welle abgeschnitten wird, ist variabel. Er bestimmt die Intensität. Bei der Einstellung des Intensitätsreglers "maximal" bleibt die gesamte positive Welle der Phase erhalten, bei der Einstellung "minimal" nur das letzte Drittel. Dazwischen ist die Intensität regelbar. Die ausgesandten Impulse sind also in jedem Fall biphasisch. Das Prinzip der Phasenanschnittsteuerung wird in Abb. 2 nochmals erläutert.



Abb. 2: Das Oszillogramm verdeutlicht das Prinzip der Phasenanschnittsteuerung. Ganz links erkennt man bei der Einstellung "maximal" am Gerät die vollständig erhaltene positive Halbwelle. Die Feldstärke soll bei dieser Einstellung 100 Gauß erreichen. Ganz rechts der Kurvenverlauf bei der Einstellung "minimal" am Gerät. Zwischen den geschalteten Netzhalbwellen fallen die Schwingungen der Eigenresonanz von 500 Hz auf (aus HISS und HASSENPFUG 50).

2.2.4.4 Überprüfung der effektiv erreichten Gaußzahl

Vor Beginn des eigentlichen Versuches wurde der verwendete Gerätetyp auf seine tatsächliche Leistungsfähigkeit hin überprüft. Insbesondere sollte die Flußdichte des Feldes an der Stelle näher bestimmt werden, an der sich die Tiere bevorzugt aufhielten, also etwa im Zentrum der Spule. Hierzu wurden Messungen an drei Stellen der Spule durchgeführt. Die Meßpunkte befanden sich, wie Abb. 3 zeigt, an der Seite, am Boden und im Zentrum der Spule. Der Meßpunkt B entspricht dabei in etwa dem Mittelpunkt des Käfigs.

Die Messung wurde ausgeführt, indem Gleichströme verschiedener Stärke durch die Spule geschickt wurden und man die dazugehörigen Effektivwerte des Feldes bestimmte. Daraus errechneten sich bei den gegebenen Einstellungen von maximaler Intensität und einer Frequenz von 25 Hz folgende Effektivwerte:

in Stellung A : 42 Gauß

in Stellung B : 60 Gauß

in Stellung C : 84 Gauß

Diese Messungen decken sich in etwa mit den von HISS und HASSENPFUG (50) für dieses Gerät ermittelten Meßdaten. Diese gaben einen Wert von 50 Gauß an, der im Zentrum der Spule erreicht wird.

Der nachfolgend beschriebene Versuch wurde also tatsächlich in einem Magnetfeld von 50 bis 60 Gauß Flußdichte durchgeführt.

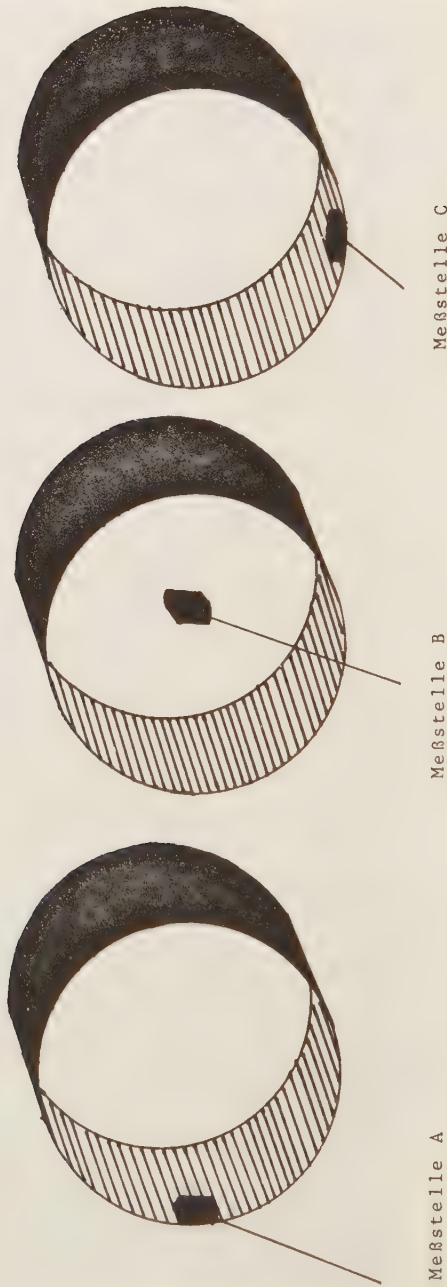


Abb. 3 zeigt die Lage der Meßpunkte zur Bestimmung der effektiv erreichten Gaußzahl der Spule.
Die Meßpunkte befinden sich an der Seite (A), im Zentrum (B) und am Boden (C) der Spule.

2.2.4.5 Die Unterbringung der Therapie- und Kontroll- tiere in den Spulen - Temperaturkontrollen

Die Versuchstiere der Therapiegruppen wurden zu je zehn bzw. fünf Tieren in handelsüblichen Käfigen untergebracht, die auf hölzernen Podesten in der Mitte der Spulen standen, wie Abb. 4 zeigt. Um alle Metallteile aus dem Spulenbereich zu eliminieren, wurden die Metallgitter der Käfige, wie bereits erwähnt, durch Plastikabdeckungen ersetzt und die Trinkflaschen mit Plastikverschlüssen versehen. Die Spulen wurden zwecks thermischer Isolation mit einer doppelten Schicht von je 0,5 cm dicken Styroporplatten ausgekleidet.

Die Kontrolltiere wurden unter identischen Bedingungen in gleichen Spulen untergebracht, die jedoch an keinen Impulsgenerator angeschlossen waren. Auch die Kontrollspulen waren mit Stypropor ausgekleidet. In allen Käfigen wurden regelmäßige Temperaturkontrollen durchgeführt.

2.2.4.6 Therapiezeit

Die Spulen wurden vom ersten Tag post operationem an jeweils über die Nacht für zwölf Stunden täglich eingeschaltet. Die Therapiezeit über Nacht wurde gewählt, weil die Tiere nachts sehr mobil sind und deshalb ein weitgehend ungerichtetes Einwirken des Feldes in verschiedenen Richtungen gewährleistet war..



Abb. 4 zeigt die Unterbringung der Tiere in den Spulen.
Rechts der Funktionsgenerator.

2.2.5 Kontrolle des Gewichts der Versuchstiere

Um zu ermitteln, ob sich die Kontroll- und die Versuchstiere in etwa gleich entwickeln oder ob die Therapiebedingungen u.U. nachteilige oder auch vorteilhafte Auswirkungen auf den Gesamtorganismus der Tiere haben, wurde als grob orientierende Untersuchung vor der Operation und vor der Tötung der Tiere je eine Gewichtskontrolle durchgeführt.

2.2.6 Histologie

Zum Ausschluß tumoröser Veränderungen und stärker entzündlicher Vorgänge, die insbesondere die szintigraphische Auswertung erheblich gestört hätten, wurde am Auswertungstermin orientierend je eine Knochenprobe jeder Therapie- und Kontrollgruppe einer histologischen Aufarbeitung zugeführt. Die Knochenschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt. Die Beurteilung erfolgte durch einen Fachhistologen.

2.3 OBJEKTIVIERUNG DES THERAPIEERFOLGES

Zur Objektivierung des Therapieerfolges wurden eine radiologische, eine biochemische und eine biomechanische Methode herangezogen.

2.3.1 Präparation der Knochen

Am Auswertungstag wurden die Tiere mit einer Überdosis des Narkotikums Thiopental getötet. Dann wurden die rechte und die linke hintere Tibia freipräpariert.

Die Tibiae wurden möglichst schonend von allen Weichteilen befreit, wobei der Kallus der osteotomierten rechten Tibia gänzlich erhalten wurde. Nach Absetzen der Tibia im Kniegelenk und im oberen Sprunggelenk wurde auch die Fibula entfernt, da deren Kallusbildung wegen der fehlenden Fixierung und der nicht standardisierten Fraktur zu unregelmäßig erschien und die Interpretation der Anreicherung nachteilig beeinflußt hätte. Die isolierten Knochen wurden in registrierte Plastikröhrchen mit physiologischer Kochsalzlösung eingelegt. Abb. 5 zeigt die freipräparierten Knochen im Größenvergleich mit einem Kirschner- und Glasfaserepoxydnagel, wie sie zur Fixierung der Osteotomie verwendet wurden.

2.3.2 Szintigraphie

Die Grundlage für das im vorliegenden Versuch angewandte Verfahren bildete eine von HELLERER e.a. (44) entwickelte Methode, die bereits an verschiedenen Fragestellungen zur Frakturheilung überprüft worden war (33, 45). Hierbei zeigte sich, daß durch dieses Modell fördernde Einflüsse



Abb. 5 zeigt die freipräparierten Knochen im Größenvergleich. Links die intakte linke, rechts die osteotomierte rechte Tibia, daneben links der verwendete Kirschnerdraht und rechts der Glasfasernagel. Der Kallus ist kräftig entwickelt und belegt die ungestörte per secundam-Heilung.

auf die Frakturheilung am Modell der osteotomierten Rattentibia verifiziert werden können.

Das Prinzip des Verfahrens besteht in der Bestimmung des sogenannten Impulsratenquotienten. Hierzu wird im Bohrlochkristall quantitativ die Anreicherung von Tc-99m-Methyldiphosphonat im frakturierten und im entsprechenden intakten Knochen der gegenüberliegenden Extremität gemessen und der Quotient aus beiden Werten gebildet. Unter dem Einfluß von die Knochenheilung fördernden Faktoren, etwa bestimmten Medikamenten, fanden die obengenannten Autoren signifikant höhere Impulsratenquotienten.

Im vorliegenden Experiment wurde den Versuchstieren drei Stunden vor der Tötung eine s.c.-Injektion von 0.3 mCi Tc-99m-Methyldiphosphonat je Tier verabreicht. Dieser Zeitraum hatte sich in Vorversuchen als optimal für eine maximale Anreicherung des Tc-99m im Skelettsystem der Ratte erwiesen.

Nach der Freipräparation der Knochen wurde die radioaktive Anreicherung von rechter osteotomierter und linker intakter Tibia bestimmt und der Impulsratenquotient ermittelt. Die Knochen wurden dabei in dem mit physiologischer NaCl-Lösung gefüllten Plastikröhrchen belassen.

Technetium-Phosphat-Verbindungen sind heute allgemein gebräuchlich für die Skelettszintigraphie. Ihre Herstellung erfolgt im 99-Mo-Generator. Technetium ist ein Gamma-Strahler mit einer Halbwertszeit von 6 Stunden.

2.3.3 Bestimmung der alkalischen Phosphatase

Vor der Tötung wurden die Tiere narkotisiert, um Blut aus der Bauchorta in heparinisierte Röhrchen zu entnehmen.

Aus dem Blut wurde durch Zentrifugation Plasma gewonnen. Darin wurde später die alkalische Phosphatase mittels eines optimierten, kinetischen Farbtests (Ingo-Test 554051, Fa. Boehringer) bestimmt. Ausgeschlossen von dieser Auswertung wurden alle hämolytischen Proben.

Die alkalische Phosphatase (AP) ist im Organismus hauptsächlich als Leberzell-AP in den Sinusoiden der Leberläppchenperipherie sowie als Knochen-AP in den Osteoblasten und Chondrozyten lokalisiert. "Alkalische Phosphatasen sind Enzyme, die bei alkalischem pH-Wert die Hydrolyse von Phosphateestern in Anwesenheit von Mg-Ionen katalysieren. Sie sind in allen Körperzellen lokalisiert, liegen dort im Zytoplasma gelöst bzw. an Membranstrukturen gebunden vor und sollen eine Rolle im Phosphattransport der Zelle spielen." (89)

2.3.4 Biomechanische Untersuchung auf Zugfestigkeit

Da Szintigraphie und die Aktivität der alkalischen Phosphatase nur einen Hinweis auf die Stoffwechselaktivität im Osteotomiebereich geben, wurde versucht, mittels einer in Eigenbau hergestellten Apparatur zur Überprüfung der Zugfestigkeit der osteotomierten Tibiae Aufschluß über die knöcherne Konsolidierung der Fraktur zum jeweiligen Auswertungstermin zu erhalten. Diese Apparatur bestand aus einem isometrischen Kraftaufnehmer mit angeschlossener Meßbrücke (Fa. Hellige) und Linienschreiber sowie einer motorischen Zugvorrichtung (s. Abb. 6).

Die Knochen wurden im Anschluß an die Aktivitätsmessung für die Prüfung auf Zugfestigkeit vorbereitet, indem im Bereich der Metaphysen Löcher mit einem Durchmesser von ca. 1 mm gebohrt wurden, an denen sie mittels Kirschnerdrähten an der Zugvorrichtung befestigt werden konnten.

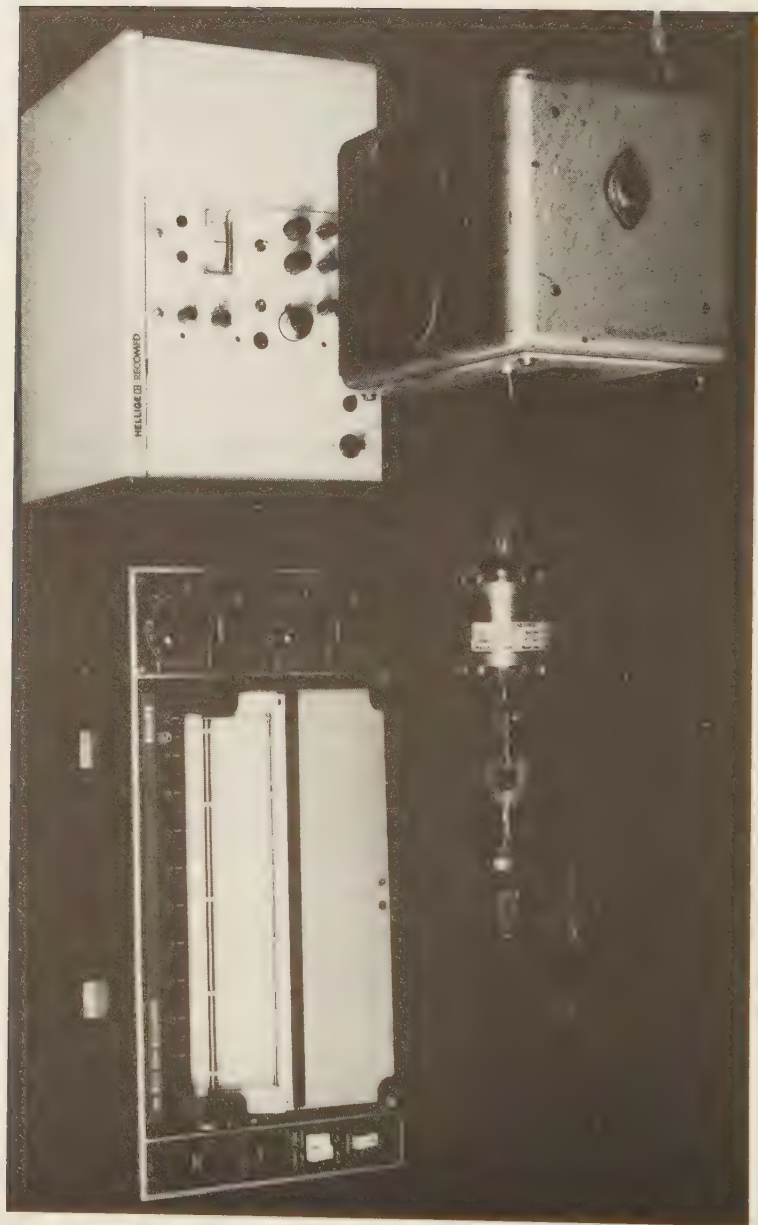


Abb. 6 zeigt die Apparaturen zur Prüfung der Zugfestigkeit. An den Zugvorrichtungen erkennt man einen eingespannten Knochen. Die Zugvorrichtung ist mit dem Kraftaufnehmer verbunden. Rechts vorne der Elektromotor, im Hintergrund der Linienschreiber.

Als Maß für die Zugfestigkeit der Fraktur diente diejenige Zugkraft, bei der der Knochen an der Frakturstelle riß. Die Stabilisierungsnägel der Osteotomie aus Kirschnerdraht bzw. Glasfaserepoxyd wurden dabei in situ belassen.

2.3.5 Statistik

Die statistische Prüfung der erzielten Befunde auf Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des t-Testes nach STUDENT. Die Unterschiede galten ab einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ als signifikant.

2.4 ERGEBNISSE

Die unterschiedliche Zahl der Meßwerte der Versuchsserien und auch teilweise innerhalb einer Serie ist darauf zurückzuführen, daß einige Tiere entweder im postoperativen Verlauf starben oder aber von der Auswertung ausgeschlossen werden mußten, da sie Infektionen, erhebliche Fehlstellungen oder Pseudarthrosen entwickelt hatten.

Bei den Gruppen 10-Tage-Kirschnerdraht, 20-Tage-Kirschnerdraht, 30-Tage-Kirschnerdraht und 20-Tage-Glasfasernagel wurden zusätzlich zu den ursprünglich operierten Tieren später noch einmal Gruppen zu je zweimal zehn Tieren unter völlig identischen Bedingungen nachoperiert, entweder um positive Trends nach der ersten Auswertung zu überprüfen oder aber um größere Verluste durch die obengenannten Schäden auszugleichen. In der Statistik werden die ursprünglichen und die nachoperierten Tiere jeweils zusammengefaßt.

2.4.1 Ergebnisse der Temperaturkontrollen

Die zu Beginn und am Ende der jeweiligen 12stündigen Behandlungszeiten durchgeführten Temperaturkontrollen ergaben, daß am Ende der Therapiezeit durch die Heizwirkung der Spulen die Temperatur in den Käfigen der Therapietiere um 0,5 bis 0,7 Grad höher war als in den Käfigen der Tiere, die in Scheinspulen untergebracht waren.

2.4.2 Ergebnisse bei den mit Kirschnerdraht geschien- ten Osteotomien

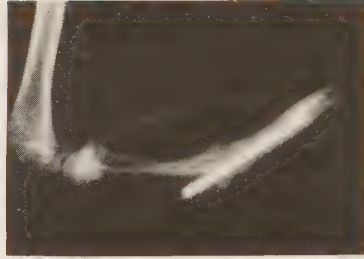
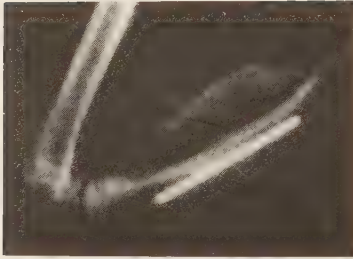
2.4.2.1 Röntgenkontrolle des Heilungsverlaufs

Der allgemeine Heilungsverlauf soll beispielhaft an zwei Tieren der mit Kirschnerdraht geschienten Gruppe dargestellt werden. Die beiden Tiere wurden willkürlich aus der 50-Tage Therapie- und Kontrollgruppe ausgewählt. Wie Abb. 7 zeigt, folgen die Frakturen einem Heilungsverlauf per secundam intentionem. Bis zum 50. Tag entwickelt sich ein kräftiger Kallus, und die Osteotomiestelle ist größtenteils knöchern durchbaut. Der Kallus der frakturierten Fibula erweist sich in den beiden Beispielen als relativ unterschiedlich in seiner Ausdehnung. Deshalb wurde die Fibula mit- samt ihrem Kallus auch vor der Impulsratenmessung im Bohrlochkristall entfernt.

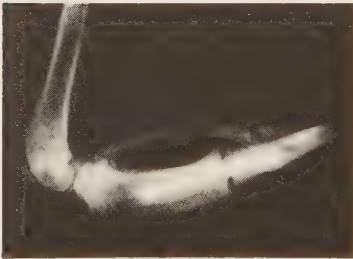
Ein Unterschied zwischen dem Therapie- und Kontrolltier läßt sich aus den Aufnahmen nicht erkennen. Aber einen solchen zu verifizieren war natürlich auch nicht der Zweck dieser stichprobenartigen Aufnahmen.

Kontrolle

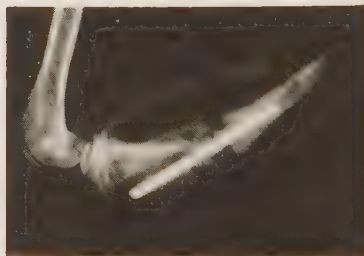
Therapie



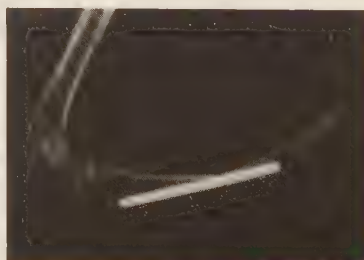
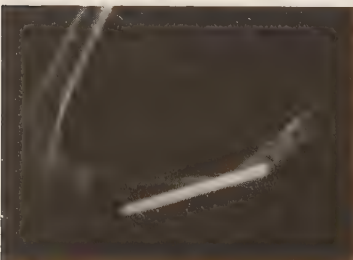
50



30



20



Tage 10

Abb. 7 zeigt den Heilungsverlauf zweier Tiere.

2.4.2.2 Kontrolle des Gewichtes der Versuchstiere

Wie Tabelle 1 zeigt, nehmen die Versuchstiere über den Zeitraum des Expiementes gleichmäßig an Gewicht zu. Zwischen Kontroll- und Therapietieren ist kein Unterschied festzustellen.

Tabelle 1

Übersicht über die prozentuale Gewichtszunahme der mit KIRSCHNERDRAHT behandelten Tiere im Laufe der Therapie bzw. des Aufenthaltes in den Kontrollspulen.

$\bar{x}$ = Mittelwert der Gewichte der Tiere in Gramm

Gruppe	10 Tage		20 Tage		30 Tage		50 Tage	
	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle
$\bar{x}$ p. Op.	n=25 302	n=25 289	n=25 355	n=25 342	n=25 338	n=25 332	n=15 368	n=15 372
$\bar{x}$ bei Auswert.	n=20 338	n=21 323	n=19 422	n=17 416	n=19 414	n=18 400	n=10 480	n=13 473
Gew-Zu- nahme in %	11,9	11,8	18,9	21,6	22,5	20,5	30,4	27,2

2.4.2.3 Histologie

Die orientierende histologische Untersuchung je eines Therapie- und Kontrolltieres aus jeder Gruppe erbrachte folgende Beurteilung durch den Histologen:

Ein Vergleich von behandelten und nicht behandelten Tieren ergab keine eindeutigen Unterschiede. Der Heilungsverlauf stellt sich folgendermaßen dar: Nach 10 Tagen ist eine breite Kallusmanschette nachweisbar, im Bereich des Frakturspalts findet sich z.T. Detritus sowie ein zellrei-

ches Mesenchym, außen ist ein breiter Knorpel- und Knochenkallus entwickelt. In der Umgebung des Marknagels findet sich ebenfalls eine knöcherne Kallusbildung. Mit zunehmender Heilungsdauer wird der Kallus schmäler, es nimmt der Anteil an knöchernem Kallus auf Kosten des knorpeligen Kallus zu. Die Manschette um den Nagel herum besteht aus schmalen Knochenbälkchen. Am 50. Tag nach Osteotomie ist die Fraktur teilweise knöchern durchbaut. Es finden sich keine Hinweise für eine Osteomyelitis. Die Abb. 8 und 9 zeigen als Beispiel den Heilungsverlauf am 10. und 20. Tag post operationem.



Abb. 8 zeigt den Stand der Ausheilung am 10. Tag nach Osteotomie. Man erkennt eine geringe Dislokation der beiden Fraktarenden. In der unmittelbaren Umgebung des zentral angeschnittenen Frakturspaltes findet sich spärlich nekrotisches Material mit Fibrin sowie ein unreifes Mesenchym, in der weiteren Umgebung ist end- und periostal knorpeliger und knöcherner Kallus nachweisbar (van Gieson, Vergrößerung 18fach).



Abb. 9: Stand der Ausheilung am 20. Tag nach Osteotomie. Man erkennt eine gute Adaption der beiden Tibiaenden. Im Frakturbereich findet sich ein zellreiches mesenchymales Gewebe mit eingestreuten nekrotischen Knochenfragmenten, angrenzend peri- und endostal ein knorpeliger und knöcherner Kallus. Der in der Mitte des Bildes schräg verlaufende Hohlraum (entnommener Marknagel) wird herdförmig von nekrotischem Material mit Fibrin umgeben, z.T. grenzt auch knöcherner Kallus an (Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 18fach).

2.4.2.4 Impulsratenquotienten

Abb. 10 zeigt in der Mittelwertdarstellung den Verlauf der Impulsratenquotienten von Kontroll- und Therapiegruppen über den Versuchszeitraum. Die Impulsratenquotienten liegen deutlich über 1, d.h. die rechten osteotomierten Tibiae weisen eine eindeutig höhere Anreicherung auf als die linken.

Die größte Anreicherung erfolgt am 20. Tag p. op., danach kontinuierlicher Abfall bis zum niedrigsten Wert am 50. Tag p. op. Zwischen Therapie- und Kontrollgruppen bestehen zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede, jedoch liegen die Werte der Therapiegruppen durchgehend etwas höher.

Die genauen Zahlenwerte der Impulsratenquotienten sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2

Quotienten der im Bohrloch gemessenen Impulsraten (recht/links) der mit KIRSCHNERDRAHT behandelten Gruppen

Gruppe	10 Tage		20 Tage		30 Tage		50 Tage	
	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle
n	10	10	19	17	13	14	10	9
$\bar{x} \pm s\bar{x}$	1,60 $\pm$ 0,08	1,56 $\pm$ 0,09	1,90 $\pm$ 0,13	1,79 $\pm$ 0,09	1,69 $\pm$ 0,11	1,67 $\pm$ 0,07	1,43 $\pm$ 0,02	1,41 $\pm$ 0,06
t	+0,32 n.s.		+0,89 n.s.		+0,17 n.s.		+0,38 n.s.	

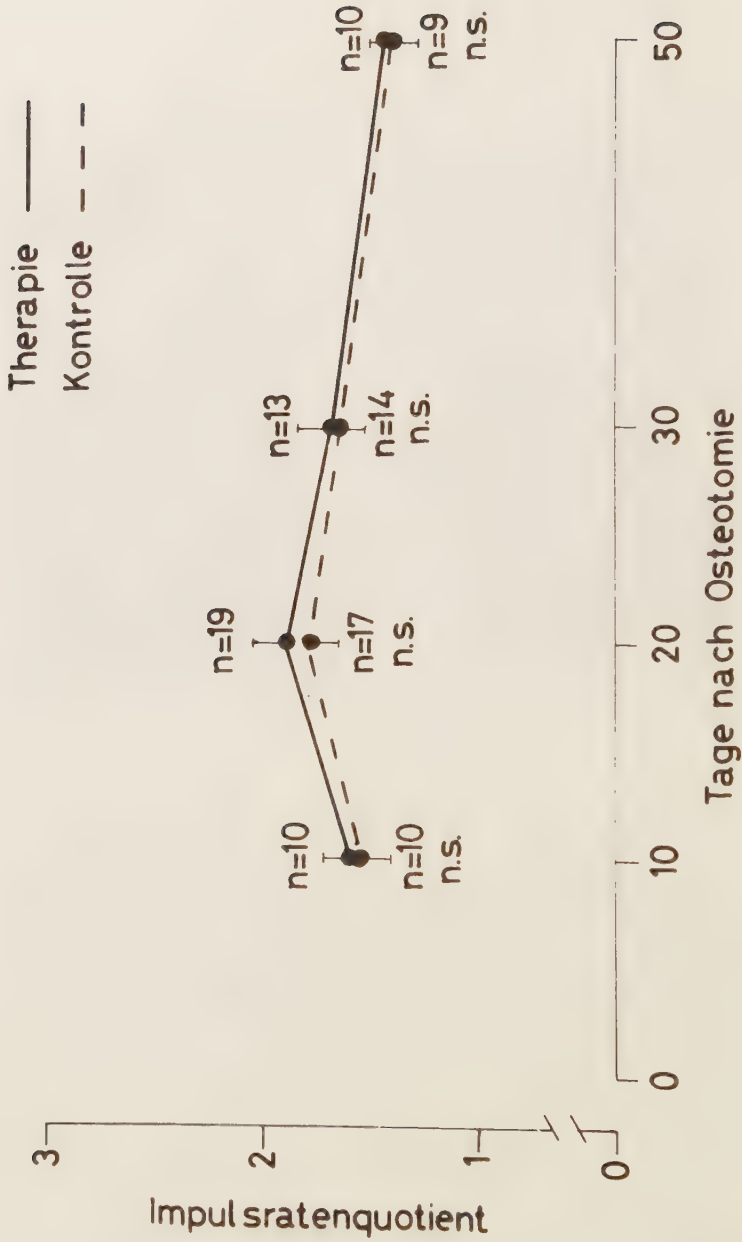


Abb. 10 zeigt den Verlauf der Impulsratenquotienten der mit Kirschnerdraht behandelten Gruppen.

2.4.2.5 Alkalische Phosphatase

Bei der alkalischen Phosphatase ergeben sich die höchsten Werte von 291 bzw. 284 U/l nach 10 Tagen. Die Werte fallen darauf kontinuierlich bis zum 50. Tag p. op. ab. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrolltieren.

Den Kurvenverlauf siehe Abb. 11.

Die genauen Zahlenwerte im einzelnen siehe Tabelle 3.

Tabelle 3

Aktivität der alkalischen Phosphatase (U/l) der mit KIRSCHNERDRAHT behandelten Gruppen

Gruppe	10 Tage		20 Tage		30 Tage		50 Tage	
	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle
n	10	7	8	8	13	14	10	13
$\bar{x} \pm s\bar{x}$	291 $\pm$ 9	284 $\pm$ 12	278 $\pm$ 9	279 $\pm$ 12	258 $\pm$ 9	256 $\pm$ 5	203 $\pm$ 9	190 $\pm$ 9
t	+0,47 n.s.		-0,08 n.s.		+0,17 n.s.		+1,17 n.s.	

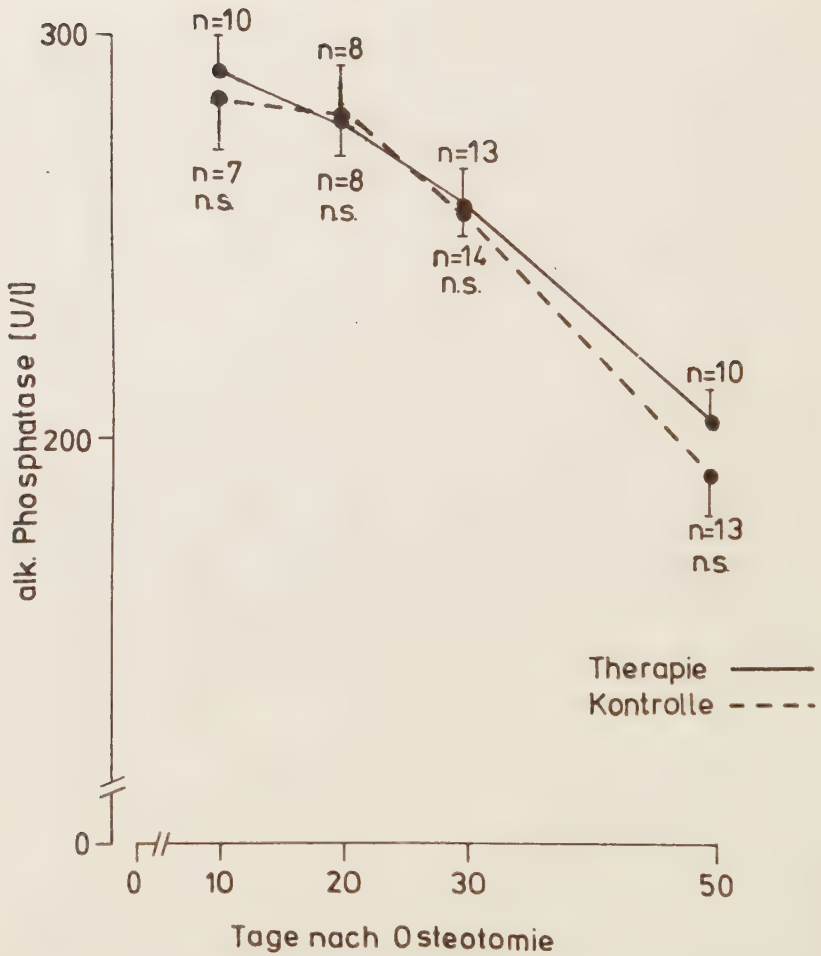


Abb. 11 zeigt den Verlauf der alkalischen Phosphatase bei den mit Kirschnerdraht behandelten Gruppen.

2.4.2.6 Prüfung der Zugfestigkeit

Bei der Prüfung der Zugfestigkeit mußten die Tiere der 50-Tage-Gruppe ausgenommen werden, da der Kallus hier bereits zu fest war, um gerissen werden zu können.

Wie Abb. 12 zeigt, ergeben sich auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Therapiegruppen. Bei 30 Tagen liegen die Kontrollen sogar etwas höher.

Die genauen Zahlenwerte siehe Tabelle 4.

Tabelle 4

Ergebnisse der Prüfung auf Zugfestigkeit bei den mit KIRSCHNERDRAHT behandelten Gruppen
 $\bar{x}$ = Mittelwert der Kräfte in p, die zum Reißen der Knochen erforderlich waren

Gruppe	10 Tage		20 Tage		30 Tage	
	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle
n	4	4	10	8	10	10
$\bar{x} \pm s\bar{x}$	988 $\pm$ 101	978 $\pm$ 205	2081 $\pm$ 142	1983 $\pm$ 169	2560 $\pm$ 161	2879 $\pm$ 143
	+0,04 n.s.		+0,45 n.s.		-1,48 n.s.	

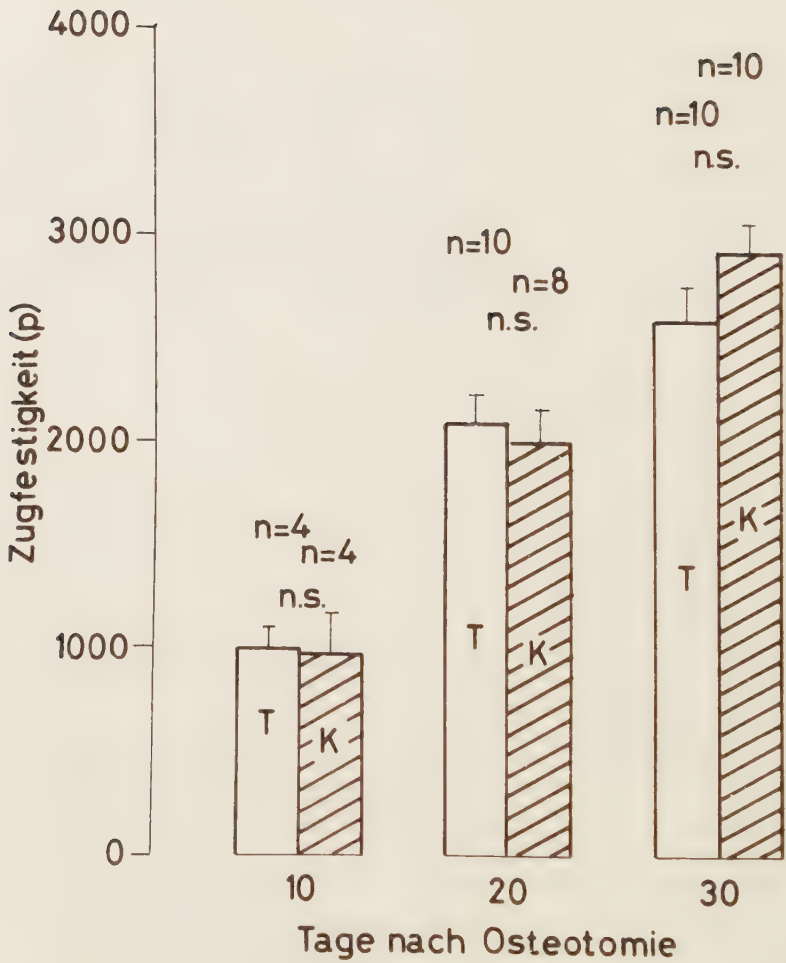


Abb. 12 zeigt die Ergebnisse der Zugfestigkeitsprüfung bei den mit Kirschnerdraht behandelten Gruppen.

2.4.3 Ergebnisse bei den mit Glasfasernagel geschienten Osteotomien

2.4.3.1 Kontrolle des Gewichtes der Versuchstiere

Wie Tabelle 5 zeigt, nehmen die Tiere über den Versuchszeitraum gleichmäßig an Gewicht zu. Zwischen Kontroll- und Versuchstieren ist kein Unterschied festzustellen.

Tabelle 5

Übersicht über die prozentuale Gewichtszunahme der mit GLASFASERNÄGELN behandelten Tiere im Laufe der Therapie bzw. des Aufenthaltes in den Kontrollspulen.

$\bar{x}$ = Mittelwert der Gewichte der Tiere in Gramm

Gruppe	10 Tage		20 Tage		30 Tage		50 Tage	
	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle
$\bar{x}$	n=15	n=15	n=25	n=25	n=15	n=15	n=15	n=15
p. Op.	280	276	350	355	382	370	379	380
$\bar{x}$	n=15	n=14	n=20	n=21	n=11	n=12	n=9	n=10
bei Auswertung	320	320	425	432	446	436	494	489
Gew.-Zunahme in %	14,3	15,9	21,4	21,7	16,8	17,8	30,3	28,7

2.4.3.2 Histologie

Die Veränderungen an der Frakturstelle sind in ihrem Verlauf im Prinzip gleichartig wie bei den mit Kirschnerdraht behandelten Tieren unter 2.4.2.3 beschrieben. Zwischen Therapie- und Kontrolltieren sind nach der Beurteilung des Histologen keine eindeutigen Unterschiede nachweisbar.

Allerdings ist in der Umgebung des Glasfaserstabs im Unterschied zum Kirschnerdraht eine deutliche Fremdkörperreaktion entwickelt, besonders am 10. Tag p. op. Später finden sich nur noch vereinzelt Fremdkörperriesenzellen. In der Umgebung des Schafts sind auch zahlreiche Glasfaserfragmente zu erkennen, im frühen Heilungsverlauf vorwiegend in Fremdkörperriesenzellen, in späteren Stadien im angrenzenden Stroma.

2.4.3.3 Impulsratenquotienten

Hier findet sich nach Abb. 13 ein im wesentlichen mit dem Kurververlauf unter 2.4.2.4 übereinstimmendes Bild. Auch hier wird das Maximum der Anreicherung am 20. Tag p. op. erreicht, jedoch ist der Rückgang der Anreicherung vom 20. zum 30. Tag etwas weniger ausgeprägt.

Sonst liegen die Werte zu jedem Termin etwa im selben Bereich wie bei den mit Kirschnerdraht behandelten Tieren. Auch hier ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppen. Die genauen Zahlenwerte sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6

Quotienten der im Bohrloch gemessenen Impulsraten (rechts/links) der mit GLASFASERNÄGELN behandelten Gruppen

Gruppe	10 Tage		20 Tage		30 Tage		50 Tage	
	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle
n	14	14	12	10	7	9	9	5
$\bar{x} \pm s\bar{x}$	1,67 $\pm$ 0,06	1,72 $\pm$ 0,12	1,98 $\pm$ 0,07	1,99 $\pm$ 0,06	1,90 $\pm$ 0,09	1,85 $\pm$ 0,05	1,42 $\pm$ 0,11	1,44 $\pm$ 0,08
t	-0,30 n.s.		-0,06 n.s.		+0,56 n.s.		-0,11 n.s.	

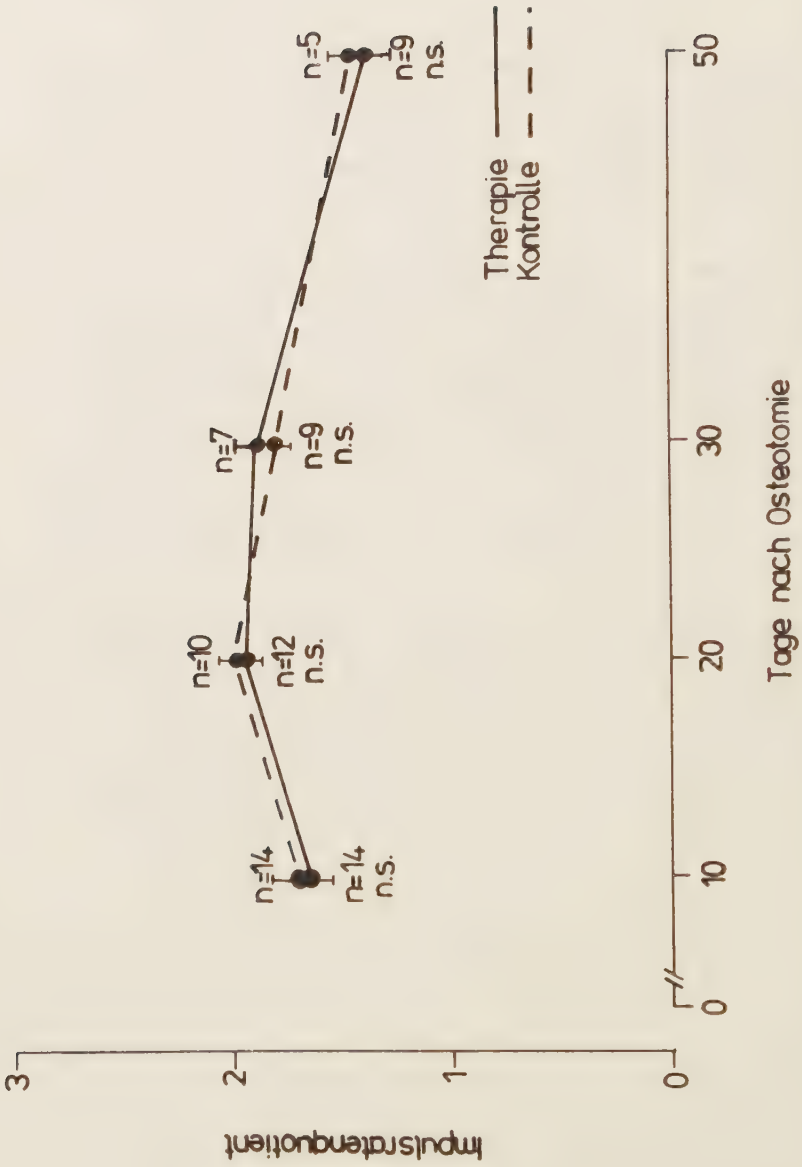


Abb. 13 zeigt den Verlauf der Impulsraten bei den mit Glasfasernägeln behandelten Tieren.

2.4.3.4 Alkalische Phosphatase

Auch hier fallen, wie Abb. 14 zeigt, die Werte von einem Maximum am 10. Tag p. op. (303 bzw. 285 U/l) kontinuierlich ab auf Werte von 183 bzw. 180 U/l am 50. Tag. Der Kurvenverlauf und die Höhe der Einzelwerte entsprechen im wesentlichen den im Versuch mit dem Kirschnerdraht ermittelten Ergebnissen.

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Therapiegruppen.

Die einzelnen Werte sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7

Aktivität der alkalischen Phosphatase (U/l) der mit GLASFASERNÄGELN behandelten Gruppen

Gruppe	10 Tage		20 Tage		30 Tage		50 Tage	
	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle
n	15	14	11	11	11	10	9	5
$\bar{x} \pm s\bar{x}$	303 $\pm$ 12	285 $\pm$ 13	286 $\pm$ 15	272 $\pm$ 12	226 $\pm$ 10	254 $\pm$ 11	183 $\pm$ 9	180 $\pm$ 10
t	+1,02 n.s.		+0,78 n.s.		-1,92 n.s.		+0,16 n.s.	

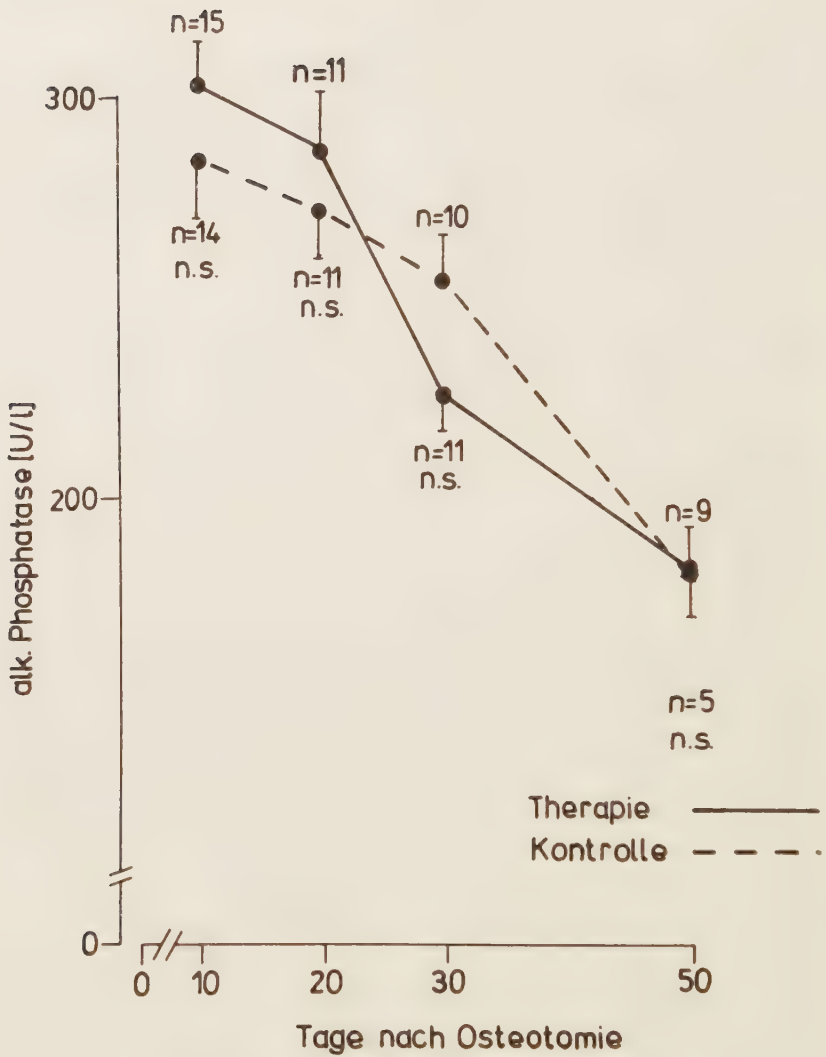


Abb. 14 zeigt den Verlauf der alkalischen Phosphatase bei den mit Glasfasernägeln behandelten Tieren.

2.4.3.5 Prüfung der Zugfestigkeit

Wie aus Abb. 15 zu entnehmen, findet man eine konstante Zunahme der Zugfestigkeit vom 10. bis zum 30. Tag p. op. Bei 20 und 30 Tagen liegen die Kontrollwerte etwas über den Werten der Therapiegruppen, statistisch signifikante Unterschiede ergeben sich nicht.

Die genauen Einzelwerte sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8

Ergebnisse der Prüfung auf Zugfestigkeit bei den mit GLASFASERNÄGELN behandelten Gruppen.

$\bar{x}$ = Mittelwert der Kräfte in p, die zum Reißen der Knochen erforderlich waren.

Gruppe	10 Tage		20 Tage		30 Tage	
	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle	Therapie	Kontrolle
n	10	12	15	15	4	6
$\bar{x} \pm s\bar{x}$	869 $\pm$ 103	842 $\pm$ 76	2404 $\pm$ 191	2513 $\pm$ 214	3065 $\pm$ 446	3117 $\pm$ 448
t	+0,22 n.s.		-0,38 n.s.		-0,08 n.s.	

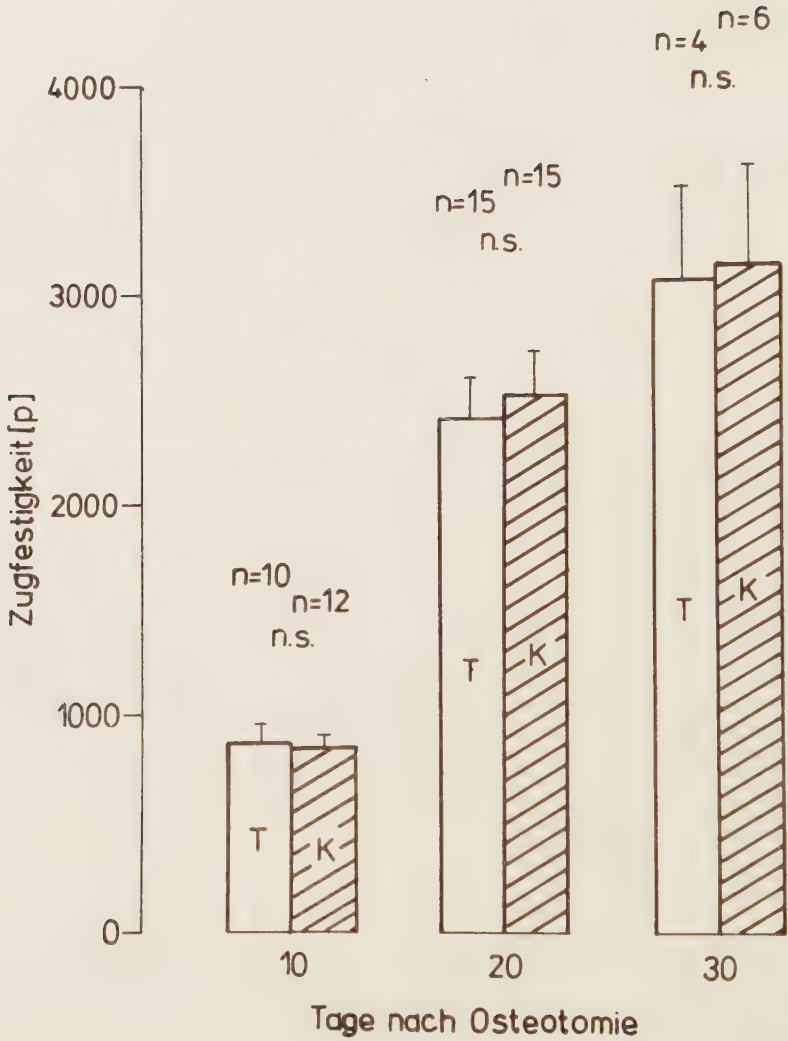


Abb. 15 zeigt die Ergebnisse der Zugfestigkeitsprüfung bei den mit Glasfasernägeln behandelten Gruppen.

3. DISKUSSION

3.1 ZUR ANWENDUNG DER MAGNETFELDTHERAPIE IN FORSCHUNG UND KLINIK

Die Möglichkeit einer Beeinflussung und Förderung von Fraktur- und Pseudarthrosenheilung und einer Therapie anderer Erkrankungen des Skelettsystems durch pulsierende elektromagnetische Felder ist nach wie vor Gegenstand heftiger Diskussionen. Die Seriosität der Methode erscheint vielfach eingeschränkt durch eine Vielzahl von Herstellern, die, meist ohne ausreichende wissenschaftliche Grundlage, für ihre Geräte die unterschiedlichsten Indikationen angeben, die einfach per Knopfdruck (durch Variieren von Frequenz, Flußdichte und Behandlungszeitraum) abgerufen werden können.

Dabei halten derartige Geräte einer kritischen Prüfung hinsichtlich technischer Daten oft nicht stand. So zeigten HISS e.a. (50), die vier Geräte zur Applikation magnetischer Felder untersuchten, daß drei dieser Geräte nicht, wie vom Hersteller angegeben, langsame, sondern schnelle elektromagnetische Felder erzeugen. Zudem wichen die eingestellten Werte der Frequenz und Feldstärke teilweise erheblich von den tatsächlich gemessenen Werten ab, wie auch die oben beschriebenen eigenen Messungen bei einem dieser Geräte, das im vorliegenden Versuch verwendet wurde, gezeigt haben.

Da jedoch für bestimmte Indikationen inzwischen eine Vielzahl positiver tierexperimenteller und klinischer Ergebnisse veröffentlicht wurden (5, 7, 9, 10, 40, 48, 54, 57, 86 etc.), wird die Magnetfeldstimulation doch zunehmend anerkannt. So wird die eingangs beschriebene PEMF-Methode (pulsierende elektromagnetische Felder) nach BASSETT in den Vereinigten Staaten seit dem Jahre 1979 von der

Food and Drug Administration als gefahrlos und wirksam anerkannt (7). In der Bundesrepublik Deutschland erfüllt die Magnetfeldbehandlung nach Auffassung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung bei verzögerter Knochenbruchheilung, Pseudarthrosen, Endoprothesenlockerung und idiopathischer Hüftkopfnekrose die Voraussetzungen der kassenärztlichen Behandlung nach § 368 e RVO (53).

Bei der Magnetfeldtherapie handelt es sich allerdings um ein "sächliches Heilmittel", d.h. das Gerät wird auf ärztliche Verordnung von der Krankenkasse zur Verfügung gestellt. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung stellt somit klar, daß nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse die Magnetfeldtherapie nicht als "ärztliche Leistung" abrechnungsfähig ist.

Bei den von der Kassenärztlichen Vereinigung freigegebenen Indikationen für die Magnetfeldtherapie handelt es sich um ausgesprochene Problemfälle der Orthopädie, über deren Ätiologie, Pathogenese und Therapie zum Teil noch sehr unbefriedigende Kenntnisse vorliegen. Von den Herstellern werden als weitere Indikationen für ihre Geräte aus dem Bereich der Orthopädie u.a. degenerative und rheumatische Erkrankungen, traumatische Läsionen, Osteoporose, Muskelatrophie, frische Frakturen, Periarthritis und Epikondylitis angegeben (67, 70). Daneben werden Erfolge bei den unterschiedlichsten inneren Erkrankungen beschrieben, wobei das Spektrum von sexueller Insuffizienz bis Asthma bronchiale und Nephrosklerose reicht (70).

Wie bereits eingangs dargestellt wurde, sind grundsätzlich zwei Verfahren der Magnetfeldstimulation zu unterscheiden, nämlich die nicht-invasive, rein äußerliche Applikation des Magnetfeldes wie im System nach BASSETT

und die Kombination von elektrischer und magnetischer Stimulation im Verfahren nach KRAUS und LECHNER. Ein wesentlicher Kritikpunkt ergibt sich dabei aus der Tatsache, daß die Richtungen der einwirkenden Magnetfelder in den beiden Verfahren geradezu senkrecht aufeinander stehen (90). Dieser Gegensatz beruht zwar auf unterschiedlichen, den beiden Verfahren zugrundeliegenden Überlegungen. So will BASSETT (9) durch das Magnetfeld einen senkrecht zu diesem und somit parallel zur Knochenachse verlaufenden elektrischen Strom im Gewebe erzeugen, der so dann die räumliche Ausrichtung der im Frakturbereich regenerierenden Gewebe bewirkt, während bei KRAUS (54) die Übertragung auf die Sekundärspule erfolgt.

Andererseits soll jedoch das Magnetfeld selbst auch bei BASSETT einen Einfluß auf sekundäre Wachstumsparameter ausüben. Es werden Einflüsse auf die zelluläre Transkription (38), auf die Rezeptoren für Parathormon an den Osteoklasten (3) sowie Veränderungen der lokalen Sauerstoffspannung und des pH (19) beschrieben.

KRAUS schreibt dem magnetischen Feld und dem elektrischen Strom unterschiedliche, eigenständige und sich ergänzende Wirkungen zu. Er sieht den Empfänger der äußeren Magnetfelder im Bereich der enzymatischen Reaktionen der Sauerstoffatmung sowie den Einfluß der Elektrizität "unmittelbar auf die Vorgänge des Mineralstoffwechsels an der kollagenen Knochenmatrix gerichtet" (56).

Zum Teil unter Bezugnahme auf die oben genannten Autoren sieht auch HAIMOVICI (40), der für seine Versuche dasselbe System benutzte wie in vorliegendem eigenen Experiment (Magnetotron der Firma Elec), den Einfluß des applizierten magnetischen Feldes auf die Enzymreaktionen der Sauerstoffatmung gerichtet und damit zusammenhängend in einer Verbesserung der Durchblutung. Zu betonen ist hier-

bei der Tatsache, daß sich dieses Verfahren von dem nach BASSETT durch die Einwirkung des Feldes in Knochenlängsrichtung und von dem nach KRAUS durch das Fehlen eines implantierten Übertragers unterscheidet. Die Schlußfolgerung, daß die Richtung des Feldes zur Längsachse des Knochens keinen Einfluß auf dessen Wirksamkeit haben soll, gibt für UNGETHÜM (90) Anlaß zur Kritik. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang noch, daß auch das Magnetodynsystem nach KRAUS und LECHNER in der konservativen Therapie Verwendung findet. LECHNER (62) und TRÄGER (88) empfehlen die konservative Anwendung, d.h. ohne implantierten Übertrager und damit die reine Magnetfeldwirkung, zur Behandlung von Osteo-Atrophien, Osteomyelitiden, Zysten, Tumoren und z.T. auch von Pseudarthrosen. Gerade letzter Indikation steht LECHNER aber zurückhaltend gegenüber, da die Erfolge der rein äußerlichen Magnetfeldanwendung hier zu "unsicher" seien (62).

Wie ungenügend noch das Verständnis zur Wirkungsweise des Verfahrens ist, zeigt die Vielzahl der zur elektromagnetischen Stimulation verwendeten Signale. Neben statischen Magnetfeldern, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, werden in der Praxis hauptsächlich dynamische Magnetfelder verwendet. Dynamisch bedeutet hierbei, daß das Feld mit einer gewissen Periodik Richtung und Intensität ändert.

KRAUS (56) verwendet eine reine Sinusschwingung im Frequenzbereich von 0,2 bis 20 Hz und Flußdichten von 20 bis 100 Gauß. Er sieht die Notwendigkeit der langsamen Schwingung der Elektrowechselpotentiale darin, daß dadurch "den molekularen Ionen und Dipolen im viskosen Proto- und Zytoplasma die Relaxation, d.h. die Orientierung und Bewegung aus ihrer neutralen Lage in die Richtung des elektrischen Potentialgradienten" ermöglicht werde (55).

Wohl am differenziertesten moduliert BASSETT die applizierten Impulse. Es handelt sich dabei im wesentlichen um bipolare Rechteckimpulse, wobei Impulsmuster, Frequenz, Amplitude und Breite von positiver und negativer Phase verändert werden. Als ENZLER e.a. (31) in einem eigenen tierexperimentellen Ansatz die positiven Ergebnisse BASSETTs am Modell der osteotomierten Hunde-Ulna nicht nachvollziehen konnten, führte BASSETT die negativen Ergebnisse der Schweizer Gruppe darauf zurück, daß diese das falsche Signal für die frischen Frakturen des Experiments verwendet hätten (13). Er veröffentlichte Arbeiten, in denen er bestimmten, genau definierten Signalen spezifische biologische Wirkungen zuschreibt (3, 13). Im wesentlichen werden z.Zt. zwei Impulsmuster verwendet, nämlich der sogenannte "Repetitive Pulse Burst" mit einer Frequenz von 15 Hz und der "Repetitive Single Burst" mit einer Frequenz von 72 Hz. Ersterer soll die Kalzifizierungsrate steigern, letzterer u.a. die Aktivität der Beta-Glucuronidase und der sauren Phosphatase vermindern.

CHRISTEL e.a. (25), die das System nach BASSETT verwenden und ebenfalls mit verschiedenen Modulationen des Signals experimentieren, geben als Flußdichten des resultierenden Feldes 0,2 bis 2 Gauß an, also erheblich niedrigere Werte als bei KRAUS erreicht werden. Mit sehr viel stärkeren Feldern mit Flußdichten von 150 bis 300 Gauß arbeiten DE HAAS e.a. (29). Sie verwenden ein, wie sie betonen, empirisch gefundenes Signal.

Die Impulsmuster einiger in der Bundesrepublik Deutschland vertriebener Geräte sind im einzelnen bei HISS und HASSENPFLUG (50) aufgeführt. Die Flußdichten variieren hier von 2 bis 1000 Gauß. In dieser Arbeit wird ausgesagt, daß die von den Herstellern zu Therapiezwecken herangezogenen Größen Frequenz und Magnetfeldstärke "unzu-

verlässig angegeben" seien. Der Begriff der Frequenz sei nicht "eindeutig", weil er "nicht den Funktionsverlauf des Einzelsignals" beschreibe. Die Funktionsweise eines dieser Geräte, des im vorliegenden Versuchsansatz verwendeten, wird oben im Kapitel "Methodik" näher beschrieben.

Aus der Darstellung der Mannigfaltigkeit der Impulsmuster und der Flußdichten wird deutlich, daß eine Interpretation und Bewertung der theoretischen Grundlagen der Magnetfeldtherapie sehr schwer ist. Zumindest kann an dieser Stelle festgestellt werden, daß die Wirkungsweise der Magnetfelder, falls es eine solche gibt, noch weitgehend unklar ist.

Recht beeindruckend sind demgegenüber die veröffentlichten klinischen Ergebnisse. Nachdem die Gruppe um den amerikanischen Orthopäden BASSETT bereits in zahlreichen Veröffentlichungen ihre Methode einer nicht-invasiven, elektromagnetischen Förderung insbesondere der Heilung von Pseudarthrosen dargestellt hatte (5, 6, 9, 10, 12), berichtete sie in einer vorerst abschließenden, multizentrischen Studie im Jahre 1982 über 1007 mit der PEMF-Methode behandelte Fälle nicht verheilter Frakturen, sowie 71 Fälle erfolgloser Arthrodesen (7).

Die Erfolgsquote wird dabei mit 77 % angegeben, wobei die Ergebnisse bei Tibiafrakturen insgesamt am günstigsten ausfielen. Zwischen den einzelnen Frakturlokalisationen ergeben sich z.T. beträchtliche Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolgs, wobei laut BASSETT die Frakturen der unteren Extremitäten insgesamt besser auf die Magnetfeldbehandlung anzusprechen schienen. Diese Angaben der "günstigeren Frakturlokalisationen" decken sich in etwa mit den von SEDEL (82) veröffentlichten Ergebnissen.

BASSETT unterteilt in der obigen Arbeit bei der Analyse seine Fälle entsprechend der Dauer der Invalidität vor Behandlungsbeginn in drei Kategorien:

- weniger als neun Monate,
- neun bis 24 Monate,
- länger als 24 Monate.

Nach BASSETT kann die Frakturheilung in einem Zeitraum bis zu neun Monaten als "verzögert" bezeichnet werden, d.h. es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit der Spontanheilung. Auch in der zweiten Gruppe besteht nach Meinung des Autors noch eine, allerdings sehr geringe Möglichkeit der Heilung ohne entsprechende Intervention. In der dritten Gruppe jedoch, für die ebenfalls eine Erfolgsquote zwischen 70 und 80 % angegeben wird, sei es weitgehend ausgeschlossen, daß der Therapieerfolg auf eine Spontanheilung zurückzuführen sei.

SEDEL (82), der bei 37 behandelten Pseudarthrosen 31 Heilungen mit derselben Stimulationsmethode wie BASSETT erzielte, vollzieht eine noch differenziertere Analyse der Therapieerfolge. Er unterteilt grundsätzlich in "starke" und "schwache" Ausheilungen, wobei er von 31 erfolgreichen Fällen 10 erzielte knöcherne Überbrückungen als "schwach" klassifiziert. Ferner können nach SEDEL die Heilerfolge bei denjenigen Patienten nicht eindeutig der Magnetfeldbehandlung zugeschrieben werden, bei denen innerhalb von zwei Monaten vor Beginn der Feldtherapie eine chirurgische Intervention an der Frakturstelle durchgeführt wurde. Ein solcher Ausschluß geht aus der Arbeit von BASSETT nicht hervor. Letzterer führt nur diejenigen Fälle in einer eigenen Statistik auf, die nach Anbringen der Spulen zusätzlich operiert wurden. Bei dieser Gruppe liegt die Erfolgsquote mit 92 % dann auch deutlich höher.

SEDEL schreibt ferner alle diejenigen Erfolge nicht eindeutig der Magnetfeldtherapie zu, bei denen die Immobilisation im Gips länger als 6 Monate dauerte, da allein eine derartig lange Immobilisation eine Heilung bewirken könne. Die entsprechenden Behandlungszeiten, die mit einer Gipsimmobilisation verbunden waren, dauerten bei BASSETT "durchschnittlich" sechs Monate in den einfachsten bzw. 8,7 Monate in den komplizierten Fällen. Nach Ausschluß aller gemäß dieser Kriterien "zweifelhaften" Fälle betrachtet SEDEL die Heilung bei 16 verbleibenden Fällen als wahrscheinlich magnetfeldbedingt.

Neben der Pseudarthrose als Hauptindikation für die PEMF-Therapie werden noch andere Anwendungsmöglichkeiten des Systems beschrieben. So wird die Methode etwa für die Behandlung der Hüftkopfnekrose (3) und auch für die Behandlung frischer Frakturen und Osteotomien empfohlen, wobei besonderer Wert auf die Verwendung der jeweils spezifischen Impulscharakteristika gelegt wird (13).

Für das System nach KRAUS und LECHNER werden ebenfalls eine große Zahl behandelter Fälle in zahlreichen Arbeiten beschrieben, sowohl in der konservativen und damit rein magnetischen Anwendung (z.B. 88) als auch in dem operativen, kombinierten elektrischen und magnetischen Verfahren (61, 64, 65). In einer Arbeit aus dem Jahre 1981 werden von LECHNER (65) 319 Fälle von teils septischen, teils nichtinfizierten Pseudarthrosen angegeben, bei denen in 93,6 % mittels elektromagnetischer Stimulation in Verbindung mit einer Transplantation autologer kortikospongioser Späne eine knöcherne Konsolidierung erzielt worden sei.

Die Bedeutung der Spongiosaplastik bei atrophischen und infizierten Pseudarthrosen wird von LECHNER (63, 64) betont, nachdem verschiedene Autoren (18, 84) seine Ergebnisse

in eigenen Versuchen nicht nachvollziehen konnten. Nach Untersuchungen von LECHNER (63) und ASCHERL (1) besitzen deperiostalisierter Knochen und reaktionsloses, avitales Gewebe, wie sie bei den Versuchsbedingungen der oben genannten negativen Versuchsergebnisse vorlagen, einen sehr hohen Leitwiderstand, so daß hier bei der Feldapplikation kein nennenswerter Strom zu verzeichnen sei. Frische Spongiosa stellt nach LECHNER ein gut leitendes Transplantat zur Überbrückung avitaler Fragmente dar.

Im Gegensatz dazu betrachtet BASSETT sein nicht-invasives System z.T. durchaus als Ersatz für operatives Vorgehen. In der obengenannten Arbeit (7) scheinen die Therapieerfolge weitgehend unabhängig von der Beschaffenheit der Pseudarthrose, von zusätzlich vorhandener Infektion etc. zu sein. Auch HINSENKAMP (48) beschreibt eine weitgehend gleiche Erfolgsquote für atrophe und hypertrophe Pseudarthrosen allein durch die äußere Applikation eines magnetischen Feldes und ohne damit in Zusammenhang stehende chirurgische Intervention. Nach den oben erwähnten Untersuchungen von LECHNER ist dies eigentlich nur schwer vorstellbar.

Allerdings räumt BASSETT durchaus ein, daß die Therapieerfolge der PEMF-Methode durch eine zusätzliche Transplantation frischer autologer Spongiosa noch gesteigert werden können. In einer Veröffentlichung des Jahres 1982 (8) vergleicht er seine Fälle mit größeren Serien anderer Autoren, die rein chirurgisch vorgegangen sind. Er kommt dabei zu dem Schluß, daß die Erfolge bei kombinierter Magnetfeldtherapie mit zusätzlicher Transplantation kortiko-spongiöser Späne mit weit über 90 % Heilungen besser seien als bei wiederholten chirurgischen Interventionen allein. Andererseits sind sie natürlich auch besser als bei den in der anderen obenerwähnten Arbeit (7) an-

gegebenen 77 % Heilungen bei rein konservativer Magnetfeldanwendung.

Diesen enthusiastischen Veröffentlichungen steht eine Vielzahl von Arbeiten gegenüber, die die positiven Ergebnisse dieser Autoren in eigenen Versuchen nicht nachvollziehen konnten. So überprüfte ENZLER (31) die Anregung BASSETTS, die Magnetfeldtherapie auch als Pseudarthroseprophylaxe zu benutzen. Hierzu wurden bei Beagle-Hunden beide Ulnae in Schaftmitte osteotomiert, ein Vorgehen, das nach Angaben ENZLERS bei diesen Tieren normalerweise zur verzögerten Heilung bzw. Pseudarthrose führt. Nach durchschnittlich 25 Tage dauernder Stimulation mit dem System von BASSETT fand sich weder eine radiologische noch eine mechanische Überlegenheit der behandelten Seite. Nach Angaben ENZLERS entzog sich die Gruppe um BASSETT nach diesen negativen Ergebnissen einer weiteren Zusammenarbeit zur generellen Überprüfung der Wirksamkeit des Systems. Der beschriebene Versuch ließ wegen der kurzen Stimulationszeit (bei BASSETT mehr als 6 Monate) noch keine allgemeine Beurteilung des Systems zu.

Diese Weigerung BASSETTS zur weiteren Zusammenarbeit stellt nach Meinung des Autors dessen beeindruckende Ergebnisse "in Frage" (31). Zur Frage der Wirksamkeit der Magnetfeldtherapie bei Pseudarthrosen verweist der Autor auf ebenfalls negative Ergebnisse der Untersuchungen von BLÜMLEIN (18), der im Tierexperiment über drei Monate ebenfalls eine reine Magnetfeldstimulation anwendete. BLÜMLEIN untersuchte allerdings die Magnetfeldkomponente des Systems KRAUS/LECHNER, das sich ja, wie oben dargestellt, in einigen Parametern von der PEMF-Methode nach BASSETT unterscheidet.

GERBER e.a. (37) befaßten sich ebenfalls mit der Magnetfeldkomponente des Systems KRAUS/LECHNER. Sie stimulier-

ten mit dem elektromagnetischen Feld die Femuranlagen von Rattenembryonen, die in einem Nährmedium kultiviert wurden. Jeweils eine Anlage (alternierend die rechte oder linke) diente als Kontrolle. Die Auswertung des Versuchs erfolgte durch einen Vergleich der Gewichte von stimulierten und nicht-stimulierten Anlagen. Eine signifikante Wachstumssteigerung der behandelten Seite ergab sich nur in der Versuchsserie, in der in Folge der Spulenwirkung auch eine signifikante Temperatursteigerung bei den stimulierten Kulturen vorlag. Als man die Temperatur in einer zweiten Serie konstant hielt, waren keine Unterschiede zwischen behandelten Kulturen und Kontrollen mehr nachzuweisen.

Auch BLÖMER (17), der mit reaktiven Schaftepseudarthrosen an Beagle-Hunden experimentierte, konnte keine beschleunigte Heilung durch Magnetfeldstimulation nach dem KRAUS/LECHNER-System erzielen. In seinem Experiment war jedoch nach 50 Tagen in fast allen Fällen eine knöcherne Durchbauung erreicht, also bei Therapie- und Kontrolltieren, so daß bei diesem Versuch eventuell ohnehin optimale Heilungsvoraussetzungen vorgelegen haben könnten, die durch die MF-Therapie nicht mehr verbessert werden konnten.

Ebenso konnte STÜRMER (84) im Rechts-Links-Versuch am Modell der infizierten Defektpseudarthrose am Beagle zunächst durch Magnetfeldstimulation keine Überlegenheit der stimulierten Seiten verifizieren. Nachdem jedoch LECHNER die Bedeutung der Spongiosaplastik zur Verbesserung der elektrischen Leitfähigkeit dargestellt hatte (s.o.), wurde eine neue Studie angeschlossen (85), in der zusätzlich bei einem Teil der Tiere eine Transplantation autologer Spongiosa durchgeführt wurde. Bei diesen Tieren wurden zur Stimulation auch höhere Potentiale aufgewendet als bei der Gruppe ohne Spongiosatransplantat.

(Die Behandlungsdaten betrugen hier 80 Gauß, 38 Hz, 1400 mV, 14 Std. tägliche Behandlungszeit gegenüber 50 Gauß, 22 Hz, 500 mV, 10 Std. tägliche Behandlungszeit bei der anderen Gruppe.)

Während sich bei den Versuchstieren ohne Spongiosatransplantat wiederum kein Einfluß der Stimulation auf die Heilung zeigte (keine der Pseudarthrosen verheilte in der Versuchszeit), wurden bei den zusätzlich mit autologer Spongiosa behandelten Tieren im Rechts-Links-Vergleich die stimulierten Extremitäten gegenüber den Kontrollseiten in der radiologischen und der mikroangiographischen Auswertung sowie in der Fluoreszenzmikroskopie von Gutachtern als überlegen bewertet. Da jedoch in dieser Serie nur 6 Tiere zur Auswertung kamen, konnten keine statistisch signifikanten Aussagen getroffen werden.

Es stellt sich die Frage, warum die zahlreichen positiven Berichte über die Anwendung der verschiedenen Methoden der elektromagnetischen Stimulation von so vielen anderen Autoren nicht nachvollzogen werden konnten. Die Befürworter der Magnetfeldbehandlung werfen diesen Autoren meist methodische Fehler vor, so z.B. die Verwendung eines falschen Signals (BASSETT in 13 zu ENZLER in 31) oder die nicht korrekte Anwendung des Systems (z.B. WIENDL in 99 zu negativen Berichten über das System KRAUS/LECHNER).

Umgekehrt wird von den Gegnern der Magnetfeldbehandlung das Argument angeführt, daß der Beweis der Wirksamkeit dieser Methoden solange nicht erbracht sei, als sich sowohl BASSETT als auch KRAUS weigern, ihre Verfahren in einer Doppelblindstudie zu überprüfen. So urteilt ENZLER über das System KRAUS/LECHNER: "Die Methode KRAUS-LECHNER wird in der Praxis meist mit stabiler Osteosynthese und Spongiosaplastik kombiniert, mit Verfahren also, die auch

ohne Stimulation zum Ziele führen. Es wären daher kontrollierte Studien erforderlich. Sie werden aber abgelehnt mit dem Hinweis, es sei unverantwortlich, die Stimulation einem Teil der Patienten vorzuenthalten." (32)

Die reine Magnetfeldtherapie nach BASSETT wird derzeit in einer Doppelblindstudie von BARKER e.a. (2) überprüft. Vorläufige Ergebnisse der Untersuchung wurden kürzlich veröffentlicht. Danach heilten die Tibiafrakturen, die bei Versuchsbeginn seit mindestens 52 Wochen bestanden hatten, im Versuchszeitraum von 24 Wochen bei 5 von 9 Patienten, die mit funktionierenden Geräten behandelt wurden, und bei 5 von 7 der als Kontrollen dienenden Patienten. Alle Patienten wurden den Empfehlungen BASSETTs entsprechend konservativ mit sorgfältig angelegten Gipsverbänden über die ganzen 24 Wochen behandelt. Außerdem wurde ebenso wie bei BASSETT besonders darauf geachtet, daß die Patienten die frakturierten Extremitäten nicht belasteten.

Die Erfolgsrate bei den mit tatsächlich funktionierenden Stimulatoren behandelten Patienten deckt sich in etwa mit den von BASSETT und anderen Autoren veröffentlichten Zahlen. Erstaunlich war natürlich die hohe Erfolgsquote bei den Kontrollpersonen, die mit dem gleichen konservativen Vorgehen, aber ohne aktive Stimulatoren behandelt wurden. BARKER interpretiert diese vorläufigen Ergebnisse folgendermaßen: "Mögliche Erklärungen dieser Ergebnisse schließen eine hohe Wirksamkeit einer langdauernden Immobilisation der Extremität und die Vermeidung einer Gewichtsbelastung ein, ferner den Placeboeffekt, wenn sich die Patienten täglich über einen größeren Zeitraum selbst 'behandeln', die Beschränkung der Aktivität des Patienten, der über längere Zeit an ein Gerät gebunden ist mit einem ungefähr zwei Meter langen Kabel, die zusätzliche

Aufmerksamkeit, die ihnen bei ihren zahlreichen Besuchen in der Sprechstunde zuteil wird, oder irgendeine mögliche Kombination dieser oben genannten Faktoren." (2) BARKER betont die Notwendigkeit einer multizentrischen Studie mit etwa 150 Fällen, um eine endgültige Aussage zur Wirksamkeit der Magnetfeldbehandlung machen zu können.

Nach diesen Veröffentlichungen scheint es durchaus möglich, daß die Erfolge der verschiedenen Stimulationsverfahren in erster Linie durch die besonderen Begleitbedingungen und zusätzlichen Therapiemaßnahmen bedingt sind. Die Frage nach einer Wirksamkeit der Magnetfeldbehandlung kann also nach der Literatur immer noch als ungelöst betrachtet werden. Unter diesem Gesichtspunkt müssen auch die Ergebnisse der eigenen Untersuchung betrachtet werden.

3.2 DISKUSSION DER METHODE

Ziel des Osteotomiemodells war, einerseits eine möglichst gute Standardisierung des Verfahrens zu erzielen, andererseits aber eine zu stabile Osteosynthese zu vermeiden, da zu erwarten war, daß eine Wirksamkeit des Magnetfeldes um so größer und somit besser objektivierbar sein würde, je größer der gesetzte Defekt war. Es wurde zu diesem Zweck eine von HELLERER e.a. (33, 34, 44, 45) bei verschiedenen Versuchen zur Förderung der Frakturheilung angewandte Methode der osteotomierten Rattentibia übernommen und durch die Einführung des Kirschner- bzw. Glasfasernagels weiter standardisiert. Die bessere Standardisierung durch dieses Verfahren der lockeren inneren Schienung zeigte sich in der bedeutend geringeren Streuung der für die Impulsratenquotienten ermittelten Werte im Vergleich zu den von HELLERER e.a. ermittelten Kurven.

Bei diesem Operationsverfahren kann die operationsbedingte Traumatisierung im Weichteilbereich relativ gering gehalten werden. Der 1 mm starke Nagel kann leicht und ohne Aufbohrung in die Markhöhle eingeführt werden. Es ist zu erwarten, daß unter diesen Bedingungen das für die Ernährung der Diaphysenkortikalis überwiegend verantwortliche medulläre Gefäßsystem nur unwesentlich verletzt wird.

Außerdem entsteht bei dem gewählten Verfahren kein Bohrmehl, das einen günstigen Nährboden für Bakterien darstellt. Die Infektionsgefahr ist also geringer als mit der üblichen Marknagelung (81). Selbstverständlich birgt jedoch auch das gewählte Verfahren der lockeren inneren Schienung eine nicht zu vernachlässigende Gefahr der Infektion. Wie bereits erwähnt, wurden makroskopisch sichtbare eitrige Veränderungen ebenso wie Achsenabweichungen

nach valgus und varus, Verkürzungen, Verbiegungen etc. von der Auswertung ausgeschlossen. In der orientierend durchgeführten histologischen Aufarbeitung von insgesamt 16 Präparaten fand sich nach diesem makroskopischen Ausschluß in keinem Fall eine Osteomyelitis oder eine der anderen oben genannten Komplikationen.

Obwohl es durch dieses Vorgehen natürlich nicht möglich war, mit letzter Sicherheit auszuschließen, daß gelegentlich ein infiziertes Präparat zur Auswertung kam, dürfte deren Zahl aufgrund der oben genannten Befunde doch sehr gering und der so entstandene Fehler insbesondere in Anbetracht der großen Fallzahlen unbedeutend sein.

Ziel des vorliegenden Versuchs war, den reinen Magnetfeldeinfluß auf die Frakturheilung zu überprüfen. Als Grundlage dienten die von BASSETT (9) und HAIMOVICI (40) angewandten Verfahren. Die im vorliegenden Versuchsan-satz eingestellte Frequenz von 25 Hz und eine Flußdichte von 60 Gauß werden von HAIMOVICI und WARNKE für die Behandlung von Frakturen empfohlen (41). Auch Autoren, die das System nach KRAUS verwenden, arbeiten bei ihren tierexperimentellen Versuchen mit ähnlichen Parametern (78 etc.).

Insgesamt existieren jedoch in der Literatur keine eindeutigen Angaben über diese Parameter. Die Frequenzeinstellung lehnte sich, wie erwähnt, an die obengenannten Autoren an. Die Wahl der maximalen Intensität erfolgte aus der Erkenntnis, daß bei dieser Einstellung ohnehin nur eine Flußdichte von ca. 50 bis 60 Gauß anstatt der vom Hersteller angegebenen 100 Gauß erreicht wurde (eigene Untersuchungen und Lit. 50).

Die Benutzung niederfrequent pulsierender Magnetfelder

mit sinusförmigen Wechselepotentialen wird üblicherweise damit begründet, daß man mit dieser Impulsform den physiologischen Funktionspotentialen möglichst nahe kommen könne (9, 55). Nach WARNKE (93) nimmt mit wachsender Frequenz die Absorption von Feldenergie in Ladungsträgern ab, weil Ionen und Membrankomplexe wegen ihrer Trägheit und der Reibung mit der Umgebung auf die Feldstärken dann insgesamt geringer reagieren, so daß "höhere Frequenzen den Stromfluß und damit die mögliche physiologische Effektivität schwächen" (93). Wie bereits ausführlich dargestellt, besteht jedoch hinsichtlich des die physiologischen Verhältnisse optimal "treffenden" Signals in der Literatur durchaus keine einheitliche Meinung (vgl. 3, 13).

Obwohl in vorliegendem Versuchsansatz der implantierte Kirschnerdraht natürlich nicht als Übertrager im Sinne des Modells von KRAUS anzusehen ist, sollte in Form des zweiten Versuchsansatzes mit dem Glasfasernagel überprüft werden, ob das implantierte Metall einen Einfluß auf eine eventuelle Magnetfeldwirkung hat, da nach BASSETT (9) intramedulläre Metallstäbe die Feldverteilung verändern.

Da der Einfluß des magnetischen Feldes auf die Frakturheilung athermisch sein soll, wurden die oben beschriebenen Temperaturmessungen durchgeführt. Leider konnten trotz der Wärmeabschirmmaßnahmen geringe Temperaturunterschiede (0,5 bis 0,7 Grad jeweils am Ende der Behandlungszeit) nicht vermieden werden. Hinsichtlich des negativen Ausgangs des Versuchs ist dieser Fehler mit Sicherheit belanglos, da die höhere Temperatur in den funktionierenden Spulen die Heilung der stimulierten Frakturen, wenn überhaupt, wahrscheinlich falsch positiv beeinflusst hätte im Sinne eines Temperaturartefaktes (vgl. Lit 37). Im Falle einer signifikant besseren Heilung der stimulierten Frakturen hätten weitere Versuche mit noch aufwendi-

geren Wärmeabschirmungsmaßnahmen angeschlossen werden müssen.

Zur Verifizierung des Magnetfeldeinflusses kamen eine radiologische, eine biochemische und eine biomechanische Methode zur Anwendung. Die radiologische Auswertung durch Messung der Anreicherung von 99m-Technetium-MDP im osteotomierten Knochen lehnte sich an ein von HELLERER, FALTER und BRÜCKNER (33, 44, 45) schon mehrmals zum Studium der Frakturheilung mit Erfolg benutztes Modell an. Diese Autoren konnten anhand dieses Modells die Wirkung verschiedener die Knochenheilung fördernder Faktoren (z.B. von anabolen Steroiden und Calcitonin) in signifikanter Weise verifizieren. Anhand von Zeitaktivitätskurven können bei diesem Modell Abweichungen und Tendenzen der Frakturheilung beobachtet werden.

Die Anreicherung von 99m-Technetium-MDP reflektiert den Knochenmetabolismus (15) und eignet sich daher zur Funktionsprüfung. Über den genauen Mechanismus der Anreicherung von Technetium-Phosphat-Verbindungen im Knochen besteht bislang noch keine absolute Klarheit. Man vermutet eine Bindung der Phosphatkomplexe an die Oberfläche der Hydroxylapatitkristalle, die im Falle des Diphosphonates als Chemisorption bezeichnet wird (22, 23). Die quantitative Aufnahme der Phosphat- und Phosphonatverbindungen wird deshalb u.a. als Maß für die Osteogeneserate, für die zum Austausch zur Verfügung stehende Menge unreifen Knochens bzw. die Mineralisierungsrate angesehen (26). Autoradiographische Studien haben gezeigt, daß die Mineralisationszonen die Orte der vermehrten Anreicherung sind (30).

Daneben wird auf die Bedeutung der lokalen Durchblutung hingewiesen (22, 23, 26). Die Messung der vermehrten Anreicherung im behandelten Knochen ist allerdings prinzi-

piell als unspezifisches Symptom zu betrachten, da die Ursache osteoplastisch, osteoklastisch, neoplastisch, entzündlich oder degenerativ sein kann. Durch den bereits beschriebenen Ausschluß infizierter Präparate und den fehlenden Nachweis irgendwelcher tumoröser Veränderungen in der Histologie kann die Anreicherung jedoch als Maß für den reparativen Stoffwechsel gedeutet werden. So stellt die szintigraphische Anreicherung ein Maß für zwei wesentliche Parameter der Knochenheilung dar, die durch die Anwendung des magnetischen Feldes gefördert werden sollen (9, 40, 55), nämlich das vaskuläre Angebot und die metabolische Anreicherung.

Der Vorteil der Technetium-Phosphat-Verbindungen liegt in ihrer kurzen Halbwertszeit von sechs Stunden und damit in einer möglichst geringen Strahlenbelastung. Sie werden innerhalb von 4 Stunden zu 60 % im Skelett abgelagert (73). Die Blutclearance und das Verhältnis der Ablagerung im Skelett zu der im umgebenden Weichteilgewebe wird für die Technetium-Methylen-diphosphonatverbindung als besonders günstig beschrieben (51).

Marknägel werden unter normalen Heilungsverhältnissen reaktionslos ertragen und führen zu keinem positiven Szintigraphiebefund (16). Da sich die Werte der Impulsratenquotienten bei den mit Glasfasernagel geschienten Präparaten kaum von denen der mit Kirschnerdraht geschienten Knochen unterscheiden, darf auf eine weitgehende szintigraphische Neutralität auch dieses Materials geschlossen werden.

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase erlaubt einen direkten Einblick in die Tätigkeit der Osteoblasten (83). Diese bilden die Knochengrundsubstanz, das Osteoid, aus Sulfat-haltigen Mukopolysacchariden und Kollagenfasern (59). Die Mineralisation wird eingeleitet von einer Spal-

tung des Pyrophosphats durch die alkalische Phosphatase (59).

Aktivitätserhöhungen der alkalischen Phosphatase kommen außer bei der Knochenheilung auch noch bei Knochentumoren, Osteomalazie, Hyperparathyreoidismus und Cholestase vor. Der eindeutige Kurvenverlauf mit der höchsten Aktivität am 10. Tag p. Op. und dem darauffolgenden kontinuierlichen Abfall und die qualitative Übereinstimmung der Kurvenverläufe in beiden Versuchsserien sprechen im vorliegenden Versuch für eine gute Korrelation mit den Vorgängen der Knochenheilung.

Auch in den Versuchen von FALTER e.a. (34) konnte die Korrelation der alkalischen Phosphatase mit dem Heilungsverlauf des frakturierten Knochens gezeigt werden. In dieser Arbeit wird mit Hilfe dieses Parameters der Einfluß von Calcitonin auf die Frakturheilung verifiziert.

Die Prüfung der Zugfestigkeit sollte zusätzlich zu den oben genannten Stoffwechselfparametern zeigen, ob durch die ungerichtete Einwirkung des magnetischen Feldes eventuell über eine Aktivierung von biochemischen Mechanismen hinaus auch eine tatsächliche Verbesserung der mechanischen Qualitäten des gebildeten Kallus erreicht werden kann. Das Verfahren soll Auskunft geben über den Verlauf der konsolidierenden Bau- und Umbauvorgänge im Frakturbereich.

Die Durchführung der Gewichtskontrollen mit der regelmäßigen Gewichtszunahme der Versuchstiere schließt gravierende Störungen des Gesamtbefindens der Tiere, d.h. eine Behinderung der ungestörten sekundären Frakturheilung durch sonstige Krankheiten, weitgehend aus.

3.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der beiden Versuchsserien geben eine Verlaufsbeobachtung der sekundären Frakturheilung wieder, die ihren Ausdruck in den quantitativen Werten der Impulsratenquotienten, der alkalischen Phosphatase und der Zugfestigkeit findet. Die qualitativen Methoden der Röntgenaufnahmen und der histologischen Beurteilung dienen lediglich als orientierende Kontrollen. Sie zeigen die für die sekundäre Frakturheilung charakteristische Bildung des Frakturkallus.

Unter Kallus versteht man die Gesamtheit des bindegewebigen, knorpeligen und knöchernen Verbindungsgewebes sowohl der periostalen und endostalen Manschette als auch des interfragmentären Zwischengewebes (72). Wie die Röntgenkontrolle zeigt, wird die zunächst bestehende Beweglichkeit der Fragmentenden, die durch das Verfahren der lockeren inneren Schienung nicht gänzlich verhindert wird, zuerst durch Knochenresorption beantwortet. Der resorbierte Knochen wird vorwiegend durch Faserknorpel ersetzt (100).

Röntgenkontrolle und Histologie zeigen die zunehmende Konsolidierung des Kallus. Im späteren Verlauf der Heilung nimmt die Kallusdicke ab, wie es dem normalen Heilungsverlauf per secundam entspricht. Am 50. Tag ist die Fraktur nahezu vollständig knöchern durchbaut. Aus den Untersuchungen von HELLERER e.a. (44) zur Frakturheilung bei der Ratte ist zu ersehen, daß die sekundäre Heilung einer experimentellen Tibiafraktur bei diesem Tier bis etwa zum 60. Tag nach Fraktursetzung als abgeschlossen zu betrachten ist.

Das Maximum der Stoffwechselaktivität, verifiziert ebenfalls durch die Bestimmung des Impulsratenquotienten,

wird in derselben Arbeit von HELLERER e.a. am 20. Tag nach Osteotomie angegeben. Zum selben Zeitpunkt konnten die Autoren den größten Kallusdurchmesser im Heilungsverlauf messen. Zu diesem Zeitpunkt wies die frakturierte Tibia erstmals eine statistisch signifikante Zunahme der Dicke auf. Danach nahm der Durchmesser des Kallus wieder ab. Derselbe Verlauf ist auch aus den eigenen Röntgenbildern zu ersehen.

Auch in der vorliegenden Untersuchung wird das Maximum des Impulsratenquotienten in beiden Versuchsserien am 20. Tag erreicht, so daß man hier von einer guten Korrelation mit dem Heilungsverlauf ausgehen kann. Die maximale Anreicherung des Technetium-99m-MDP am 20. Tag nach Osteotomie kann dahingehend interpretiert werden, daß zu diesem Zeitpunkt die Mineralisierung, die etwa am Ende der zweiten Woche beginnt (3), einen Höhepunkt erreicht sowie die Entwicklung des Gefäßnetzes besonders fortgeschritten ist.

Das Maximum der Tätigkeit der Osteoblasten, ausgedrückt durch die Aktivität der alkalischen Phosphatase, scheint erheblich früher zu liegen. Es ist bekannt, daß sich bereits in den ersten Stunden und Tagen nach einer Fraktur Osteoblasten ausdifferenzieren, und zwar zum einen ausgehend von mononukleären Rundzellen des hämatopoetischen Systems und zum anderen aus ortsständigen Zellen des Periosts und der subperiostalen Zone. Diese bilden die Grundsubstanz. Bereits fünf Tage nach Frakturierung ist im Hämatom Osteoid nachweisbar (43, 75, 76). Der Verlauf der Aktivität der alkalischen Phosphatase in der vorliegenden Arbeit, der in beiden Versuchsserien in etwa gleich ist, kann dahingehend aufgefaßt werden, daß im verwendeten Osteotomiemodell die Osteoblastentätigkeit zu Beginn der Heilung am intensivsten war und mit zunehmender Ausheilung abnahm.

Die Ergebnisse der Zugfestigkeitsprüfung zeigen in quantitativer Weise die zunehmende Konsolidierung der Frakturen. Wie bereits mehrfach festgestellt, korrelieren sowohl die Einzelwerte als auch die Kurvenverläufe der beiden Versuchsserien gut miteinander. Dies spricht dafür, daß die Art des verwendeten Nagelmaterials keinen Einfluß weder auf die Heilung der Osteotomie als solche noch auf die Wirkung des magnetischen Feldes hatte. Da angesichts der fehlenden Nachweisbarkeit einer Wirkung des magnetischen Feldes der direkte Vergleich beider Serien ohne Relevanz gewesen wäre, wurde hier jedoch auf eine vergleichende Statistik verzichtet.

Es wurden zu keinem Zeitpunkt statistisch nachweisbare Unterschiede im Heilungsverlauf zwischen behandelten und nicht behandelten Tieren nachgewiesen. Generell liegen die Werte bei den therapierten Tieren zwar etwas höher, einzelne Werte sowohl bei den Impulsratenquotienten als auch bei der alkalischen Phosphatase und der Zugfestigkeit fallen jedoch für die Kontrollen günstiger aus. Angesichts der fehlenden statistischen Signifikanz können daraus jedoch keine Folgerungen abgeleitet werden.

Zur Interpretation der fehlenden Nachweisbarkeit einer Wirkung des magnetischen Feldes auf die Knochenheilung im vorliegenden Versuchsansatz müssen drei Möglichkeiten diskutiert werden:

- 1) Das verwendete Tiermodell ist ungeeignet.
- 2) Die durch das magnetische Feld spezifisch geförderten Parameter der Knochenheilung wurden in der Auswertung ungenügend erfaßt.
- 3) Das verwendete Magnetfeld war unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht in der Lage, die Vorgänge der sekundären Frakturheilung zu beeinflussen.

Die einzelnen angewandten Verfahren der Operation, der Magnetfeldanwendung, der Auswertung etc. wurden im vorangehenden Kapitel ausführlich hinsichtlich ihrer Standardisierbarkeit und ihrer Aussagemöglichkeiten diskutiert. Das verwendete Tiermodell könnte in der Hinsicht ungünstig sein, als die Ratte bekanntlich eine sehr hohe Spontanheilungstendenz besitzt, die u.U. eventuelle geringere Einflüsse auf den Heilungsverlauf von seiten des magnetischen Feldes verwischen könnte.

Es finden sich jedoch in der Literatur zahlreiche Arbeiten, in denen die Einflüsse von magnetischen und auch von elektrischen Feldern auf die Frakturheilung anhand von Osteotomien an der Ratte untersucht wurden. BASSETT (13) benutzte in einer Untersuchung über die Wirkung verschiedener Impulscharakteristika das Modell des osteotomierten Rattenradius. Er wertete seine Ergebnisse qualitativ histologisch sowie quantitativ anhand einer mechanischen Festigkeitsprüfung des Frakturkallus aus. Für bestimmte Impulscharakteristika beschreibt der Autor eine statistisch signifikante Überlegenheit der therapierten Tiere bezüglich der mechanischen Eigenschaften des Kallus.

In dieser Untersuchung legte BASSETT keinen Wert auf eine Einwirkung des magnetischen Feldes in einer definierten Richtung. Die Tiere waren zwar in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt durch enge Einzelkäfige, die osteotomierten Extremitäten konnten jedoch beliebig abduziert-adduziert und rotiert und somit in ihrer Einstellung zum Feld, das von außen auf den ganzen Käfig einwirkte, verändert werden.

CHRISTEL e.a. (25) untersuchten ebenfalls am Modell der frischen radialen Osteotomie an der Ratte die Wirkungen von drei grundlegenden Stromformen, wie sie auch von

BASSETT benutzt werden. Das Ziel dieser Arbeit war es, durch die über ein äußeres Magnetfeld nach dem System von BASSETT zugeführten Ströme die "Aktivität von membrangebundenen Enzymen oder ähnlichen Strukturen, die im Zusammenhang mit der Zellregulation stehen könnten, zu modulieren" (25).

Die Versuchstiere waren dabei ebenfalls in engen Käfigen über 12 Stunden pro Tag in ihren Bewegungen eingeschränkt. Da jedoch auch hier die zu stimulierenden Extremitäten nicht speziell fixiert wurden, konnte ebenfalls kein Einwirken des Feldes in einer streng definierten und gleichbleibenden Richtung erreicht werden. Trotzdem erzielte man positive Ergebnisse, indem man bestimmte Impulsformen mit einer signifikanten Verbesserung der mechanischen Eigenschaften der heilenden Knochen (mittels eines quantitativen Verfahren) in Beziehung setzen konnte.

Ziel dieser Versuche war es also, ähnlich wie in dem vorliegenden eigenen Versuchsansatz, die Wirkung der über das magnetische Feld gelieferten Impulse auf biochemische Prozesse zu untersuchen. Die Möglichkeit der strukturbildenden Potenz des Feldes entlang der magnetischen oder elektrischen Kraftlinien wurde dabei weitgehend vernachlässigt.

SYNDER (87) überprüfte die Wirkung eines magnetischen Feldes von 800 Gauß und 100 Hz auf die Heilung akuter Frakturen des Radius bei der Ratte. Er fand in seiner röntgenologischen Auswertung eine beschleunigte Kalzifizierung des Kallus sowie eine Verkürzung der Heilungsperiode bei den therapierten Tieren.

Zu erwähnen sind hier noch diejenigen Arbeiten, die sich des Modells der Osteotomie bei der Ratte bedienten, um den Einfluß elektrischer Felder auf die Knochenheilung

zu untersuchen. Auch hier erwies sich das Modell als tauglich. Diese Autoren (68, 69) führten fibuläre Osteotomien durch.

MÜHLBAUER (71) untersuchte an der Ratte den Einfluß eines magnetischen Feldes von 80 Gauß Flußdichte und einer Frequenz von 23 Hz auf die Wundheilung. Es wurden mittels Salzsäurekompressen Verätzungen auf der Rückenhaut der Tiere gesetzt und die Abnahme der Wundfläche bei therapierten und nicht therapierten Tieren verglichen. Der Autor beschreibt eine signifikante Beschleunigung der Wundheilung unter dem Einfluß des magnetischen Feldes.

Aus diesen dargestellten Arbeiten kann die Wahl des Tiermodells gerechtfertigt werden.

Zur Klärung der Frage, ob die vom Magnetfeld wahrscheinlich zu beeinflussenden Parameter der Knochenheilung in adäquater Weise durch die angewandten Auswertungsverfahren erfaßt wurden, sind zunächst die zum Wirkungsprinzip der magnetischen Felder bestehenden Auffassungen darzustellen.

BASSETT sieht den Einfluß seines magnetischen Feldes nicht so sehr in einer direkten Wirkung auf die Osteogenese, sondern in einem Anstoß eines ersten Schritts zur Kalzifizierung (9, 12, 13). Er führt in vitro-Untersuchungen an, die zeigen, daß sieben Tage alte Zellrudimente von Kükengliedmaßen unter dem Einfluß von pulsierenden elektromagnetischen Feldern große Mengen von Kalzium freigeben (9).

SCHÖN (80) fand nach Simulation von in-vitro Knochenproben mit dem System KRAUS/LECHNER (mittels in die Nährlösung eingeführtem Übertrager) eine signifikant vermehrte

Ca-Aufnahme der stimulierten Kultur. Auch SYNDER (87) beschreibt anhand der röntgenologischen Auswertung eine beschleunigte Kalzifizierung des Frakturkallus bei den im magnetischen Feld behandelten Radiusfrakturen an Ratten im Vergleich zu den nicht stimulierten Kontrolltieren.

KRAUS (54, 55) schreibt den elektrischen und magnetischen Kräften seines Systems neben identischen auch spezifische, unterscheidbare Wirkungen zu. Er sieht die Wirkung der magnetischen Komponente in einer Aktivierung biochemischer Prozesse und einer verstärkten Gefäßneubildung. Nach KRAUS nimmt die magnetische Energie direkt teil an der biologischen Katalyse und verstärkt die Enzymreaktionen, etwa im Schlußschritt der Sauerstoffatmung. Die magnetischen Wechselfelder bewirken nach KRAUS eine Erhöhung der Membranpermeabilität der Zellen für Sauerstoff und somit eine erhöhte Sauerstoffdiffusion in die Zelle.

Dadurch sollen zum einen spezifische Reaktionen in der Zelle wie Phosphorylierung, aktiver Transport etc. verstärkt und zum anderen der O_2 -Partialdruck im minderdurchbluteten Gewebe vermindert werden, was einen Reiz für die vermehrte Gefäßneubildung darstellt. Der Einfluß der elektrischen Komponente liegt nach KRAUS (55) in der Polarisierung der Zellmembranen und der "anisotropen Struktur des Kollagens". Dadurch sollen die molekulare Aggregation und der Austausch von Protein- und Mineralionen an der Oberfläche der polarisierten Fasern bewirkt werden.

Im Mittelpunkt der reinen Magnetfeldwirkung steht bei KRAUS also die Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse. Auch WARNKE (94) sieht die Wirkung der elektromagnetischen Felder in einer Steigerung der Durchblutung und einer verbesserten Sauerstoffutilisation. Er fand mit

Hilfe von Thermogrammen eine vermehrte Energieabstrahlung aus den Blutgefäßen im Bereich der Körperoberfläche nach Anwendung eines mit 10 Hz pulsierenden Magnetfeldes.

Wie im vorangegangenen Kapitel dargestellt wurde, erfaßt die Bestimmung des Impulsratenquotienten mit einiger Sicherheit sowohl die Steigerung der Durchblutung als auch die Vorgänge der Mineralisation des gebildeten Kallus. Im Falle einer Einflußnahme des verwendeten magnetischen Feldes unter den gegebenen Versuchsbedingungen auf die Heilung der Frakturen wäre also etwa eine signifikante Erhöhung der Impulsratenquotienten der therapierten Tiere zu erwarten gewesen. Insbesondere in der Zeit der größten Stoffwechselaktivität, also um den 20. Tag nach Osteotomie, müßte sich eine derartige Beeinflussung bzw. Förderung der Frakturheilung ausgewirkt haben.

Desgleichen wäre natürlich auch eine Linksverschiebung des Kurvenverlaufs der Impulsratenquotienten bei den therapierten Tieren denkbar gewesen. BASSETT (3, 13) beschreibt unter dem Einfluß geeigneter magnetischer Felder eine frühere Kalzifizierung des Frakturknorpels. Aus dem negativen Ausfall der Messung der Impulsratenquotienten im eigenen vorliegenden Versuch ist zu schließen, daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen das Magnetfeld keinen Einfluß auf die Durchblutung und den Metabolismus, insbesondere die Kalzifizierung, im Frakturbereich ausgeübt hat.

Als weiteres Wirkprinzip von elektromagnetischen Feldern wird die direkte Einflußnahme auf Zellfunktionen angegeben (25). Entscheidend ist hierbei natürlich die Wirkung auf die Aktivität der Osteoblasten. HINSENKAMP (49) und CHIABRERA (24) beschrieben nach Stimulation mit elektromagnetischen Feldern neben Änderungen der Konfiguration

der DNS ein "Dedifferenzierungsphänomen", wobei sich die Zellen (Amphibienerythrozyten) zu primitiveren Formen mit unspezialisierten Funktionen zurückverwandelten. Ein derartiges Phänomen könnte Bedeutung haben bei der oben beschriebenen, für die Knochenheilung nötigen Umwandlung von Blutzellen und Zellen des Periostes in Osteoblasten.

Neben Veränderungen von Eigenschaften der DNS und RNS werden verbesserte Syntheseleistungen der Zellen unter dem Einwirken elektromagnetischer Felder beschrieben (38).

STUHLER (86), BAYERL (14) und WEIG (97) fanden in Untersuchungen am Schaf einen Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum nach Stimulation mit einem elektromagnetischen Feld. Desgleichen zeigten Messungen der fluoreszenzmarkierten Osteonen einen deutlich größeren Durchmesser bei den Proben der therapierten Knochen im Vergleich mit den Kontrollen (im Rechts-Links-Vergleich).

Auch SCHMITT (79) fand eine signifikant erhöhte (t-Test) alkalische Phosphatase im Serum von gipsimmobilisierten Kindern, nachdem sie mit einem magnetischen Feld (10 Gauß, 50 Hz) 6 Stunden lang behandelt worden waren.

Diese Befunde einer Einflußnahme der elektromagnetischen Felder auf die Osteoblastentätigkeit, ausgedrückt durch die Aktivität der alkalischen Phosphatase, konnten im vorliegenden eigenen Versuchsansatz nicht nachvollzogen werden.

Da auch die Prüfung auf mechanische Festigkeit des Frakturkallus keinen Unterschied zwischen therapierten und nicht therapierten Tieren erbrachte, kann festgestellt werden, daß im vorliegenden Versuchsansatz das verwendete, ungerichtet einwirkende magnetische Feld keinen Ein-

fluß auf die untersuchten, für die Frakturheilung per secundam relevanten Faktoren hatte.

Selbstverständlich ist hier die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß bei einem streng gerichteten Einwirken des Feldes in einer definierten Richtung zur Längsachse des Knochens ein signifikantes Ergebnis zu erzielen gewesen wäre. In der Literatur finden sich Hinweise für ein derartiges strukturbildendes Wirkprinzip der Magnetfelder. So beobachtete BASSETT (9) eine spezielle Ausrichtung der kollagenen Fibrillen im Feld. Auch in den Versuchen zur Wundheilung von MÜHLBAUER (71) fand man eine architektonische Ausrichtung des regenerierenden Bindegewebes entsprechend der Richtung des einwirkenden Feldes. Über ein derartiges Wirkprinzip ist aus dem vorliegenden Modell natürlich keine Aussage zu treffen. Als Ursache für die fehlende Beeinflussung der untersuchten Parameter durch das verwendete Magnetfeld ist jedoch auch die Möglichkeit zu diskutieren, daß die vom Gerät gelieferte Impulscharakteristik nicht in der Lage war, in geeigneter Weise auf die physiologischen Vorgänge einzuwirken. Wie oben ausführlich dargestellt, legt BASSETT besonderen Wert auf die Verwendung ganz spezifischer Impulsmuster, die sich von dem des verwendeten Gerätes erheblich unterscheiden. Wenn tatsächlich die von BASSETT verwendeten Impulsmuster ("repetitive single burst" und "pulse burst" - s.o.) exakt auf die physiologischen Verhältnisse abgestimmt sind, wie von ihm angegeben wird (13), ist eine Wirkung des relativ unspezifischen Signals, wie es von dem verwendeten Gerät geliefert wird, insbesondere bei so unterschiedlichen Indikationen wie frischen Frakturen und Pseudarthrosen, u.U. nicht möglich.

Zu erwähnen sei hier nochmals die Untersuchung von HISS e.a. (50), in der in Bezugnahme auf das auch im vorlie-

genden Versuch verwendete Gerät die eingestellten Parameter Frequenz und Feldstärke als "undefiniert" bezeichnet werden. Außerdem sollen laut HISS von dem Gerät keine langsamen, sondern schnelle elektromagnetische Felder geliefert werden. Nach Meinung der bereits früher zitierten Autoren (9, 55, 93) sind jedoch nur langsam pulsierende Magnetfelder auf die physiologischen Potentiale abgestimmt.

Darüber hinaus ist die Frage der Wirksamkeit elektromagnetischer Felder generell noch keineswegs geklärt, wie die oben zitierten zahlreichen negativen Arbeiten zeigen. Insbesondere sei hier nochmals an die von BARKER e.a. (2) begonnene Doppelblindstudie erinnert, die nach ersten Ergebnissen keine Förderung der Heilung von Tibiapseudarthrosen durch elektromagnetische Felder erbringen konnte. WEHRHAHN (96) wendet gegen die Therapie mit magnetischen Feldern ein, daß die magnetische Suszeptibilität im biologischen Gewebe so gering sei, daß Wechselwirkungen erst bei Feldstärken im Kilo-Gauß-Bereich zu erwarten wären. Derartige Feldstärken werden jedoch mit den gängigen Verfahren meist nicht erreicht.

Eine endgültige Klärung der Frage der Förderung der Knochenheilung durch elektromagnetische Felder und gegebenenfalls eine genaue Definition der zu fordernden Anwendungsweise und der Impulscharakteristika wird weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Insbesondere wird man die endgültigen Ergebnisse einer breit angelegten Doppelblindstudie zur klinischen Tauglichkeit der verschiedenen Verfahren abwarten müssen.

Das hier entwickelte Tiermodell könnte zur weiteren Klärung der noch offenen Fragen einen Beitrag leisten, indem es auf andere Geräte mit anderen Impulsmerkmalen angewendet wird.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Im vorliegenden Versuchsansatz sollte am Modell der osteotomierten und einer lockeren inneren Schienung unterzogenen Tibia der Ratte die Wirkung eines täglich über 12 Stunden ungerichtet einwirkenden Magnetfeldes von ca. 60 Gauß Flußdichte und einer Frequenz von 25 Hz überprüft werden. Die Auswertung wurde im Vergleich mit nicht therapierten Kontrolltieren anhand der Anreicherung von Tc-99m-MDP im Frakturkallus, der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma und einer mechanischen Zugfestigkeitsprüfung vorgenommen. Diese Parameter wurden in Form einer Verlaufsbeobachtung der sekundären Frakturheilung am 10., 20., 30. und 50. Tag nach Osteotomie bestimmt. Orientierend wurden bei einzelnen Tieren als qualitative Verlaufskontrolle eine röntgenologische und eine histologische Beurteilung des Frakturkallus durchgeführt.

Es konnten in keinem Fall signifikante Ergebnisse im Sinn einer Förderung der Frakturheilung durch das verwendete Magnetfeld ermittelt werden.

5. LITERATUR

1. ASCHERL, R.
Experimentelle Untersuchungen über den elektrischen Widerstand und Leitwert am lebenden und toten Knochen.
Diss. TU München (1976)
2. BARKER, A.T., R.A. DIXON, W.J.W. SHARRARD
Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union.
The Lancet, May 5: 994-996 (1984)
3. BASSETT, C.A.L.
Biomedical implications of pulsing electromagnetic fields.
Surgical Rounds, January 1983: 22-31 (1983)
4. BASSETT, C.A.L., R.O. BECKER
Generation fo electric potentials by bone in response to mechanical stress.
Science 137: 1063-1064 (1962)
5. BASSETT, C.A.L., S.N. MITCHELL, L. NORTON, N. CAULD, S. GASTON
Electromagnetic repair of non-unions.
In: BRIGHTON, C.T.: Eletrical properties of bone and cartilage. Grune and Stratton, New York: 605-630 (1979)
6. BASSETT, C.A.L., S.N. MITCHELL, S.R. GASTON
Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with pulsing electromagnetic fields.
J. Bone Joint Surg. 63: 511-523 (1981)
7. BASSETT, C.A.L., S.N. MITCHELL, S.R. GASTON
Therapie nicht geheilter Frakturen und erfolgloser Arthrodesen mit pulsierenden elektromagnetischen Feldern.
JAMA-D 1,8: 425-431 (1982)

8. BASSETT, C.A.L., B.S. MITCHELL, M.M. SCHINK
Treatment of therapeutically resistant non-unions
with bone grafts and pulsing electromagnetic fields.
J. Bone Joint Surg. 64 A: 1214-1220 (1982)
9. BASSETT, C.A.L., R.J. PAWLUK
Acceleration of fracture repair by electromagnetic
fields. A surgically noninvasive method.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 238: 242-262 (1974)
10. BASSETT, C.A.L., R.J. PAWLUK
Non-invasive methods for stimulating osteogenesis.
J. Biomed. Mater. Res. 9: 371-374 (1975)
11. BASSETT, C.A.L., R.J. PAWLUK, R.O. BECKER
Effects of electric currents on bone in vivo.
Nature 204: 652-654 (1964)
12. BASSETT, C.A.L., A.A. PILLA, R.J. PAWLUK
A non-operative salvage of surgically resistant
pseudarthroses and non-unions by pulsing electro-
magnetic fields.
Clin. Orthop. 124: 128-143 (1977)
13. BASSETT, C.A.L., M.G. VALDES, E. HERNANDEZ
Modification of fracture repair with selected pulsing
electromagnetic fields.
J. Bone Joint Surg. 64 A: 888-895 (1982)
14. BAYERL, A.
Der Einfluß extrem niederfrequenter elektromagnetischer
Wechselpotentiale auf das Osteonwachstum und
die alkalische Serumphosphatase beim Schaf.
Diss. Universität Würzburg (1980)
15. BECKER, W., J. DREYER, P. GEORGI
Wert der Szintigraphie bei Frakturen und Pseudarthrosen.
Hefte Unfallheilkd. 117: 242-246 (1974)

16. BESSLER, W.
Bedeutung szintigraphischer Untersuchungen für die Beurteilung von Folgezuständen nach Frakturen und Knochenoperationen.
Langenbecks Arch. Chir. 327: 146-152 (1980)
17. BLÖMER, J., H.J. OESTERN, E.G. SUREN, R. ACHINGER, K.P. SCHMIT-NEUERBURG, H. CREUTZIG, H. FRÖHLICH
Verhalten reaktiver Schaftpseudarthrosen des Humerus im elektrischen und elektromagnetischen Wechselfeld.
Chir. Forum exp. chir. Forschung, Springer Berlin-Heidelberg-New York: 276-280 (1976)
18. BLÜMLEIN, H., J. McDANIEL, W.J. ZIEGLER, S.M. PERREN
Die Beeinflussung der Pseudarthrosenheilung durch magnetische Wechselfelder in vivo.
Chir. Forum exp. chir. Forschung, Springer Berlin-Heidelberg-New York: 281-285 (1976)
19. BOTWIN, C.A.
A noninvasive treatment utilizing pulsating electromagnetic fields for promoting healing of nonunited fractures, failed fusions and congenital pseudarthrosis.
J. Am. Osteopath. 82: 779-781 (1983)
20. BRIGHTON, C.T., Z.B. FRIEDENBERG, J. BLACK
Evaluation of the use of constant direct current in the treatment of non-unions.
In: BRIGHTON, C.T.: Electrical properties of bone and cartilage. Grune and Stratton, New York: 519-545 (1979)
21. BRIGHTON, C.T., Z.B. FRIEDENBERG, J. BLACK, R.B. HEPENSTALL, J.L. ESTERHAI
Treatment of non-union with constant direct current, transactions 1st.
Ann. BRAGS 16 (1981)

22. BÜLL, U., D. BALSER, K.W. FREY
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur Verteilung von ^{99m}Tc -Pyrophosphat, ^{99m}Tc -Diphosphonat und ^{85}Sr Strontium.
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 120, 4: 481-488 (1974)
23. BÜLL, U., K.W. FREY
Untersuchungen zur Anreicherung von ^{99m}Tc -Pyrophosphat, ^{99m}Tc -Polyphosphat und Radiostrontium.
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 119, 5: 569-577 (1973)
24. CHIABRERA, A., M. HINSENKAMP, A. PILLA, J. RYABY, D. PONTA, A. BELMONT, A. BELTRANE, F. BELTRANE, M. GRATTAROLA, C. NICOLINI
Cytofluorimetry of electromagnetically controlled cell dedifferentiation.
J. Histochem. Cytochem. 27: 1 (1979)
25. CHRISTEL, P., G. CERF, A.A. PILLA
Modulation of rat radial osteotomy repair using electromagnetic current induction.
In: BECKER, R.O.: Mechanisms of Growth Control. Springfield, Illinois; Charles C. Thomas: 237-250 (1980)
26. CHRISTENSEN, S.B.
Localization of $\text{Tc-}^{99m}\text{MDP}$ in epiphyseal growth plates.
J. Nucl. Med. 22: 237-245 (1981)
27. CIESZYNSKI, T.
Die klinischen Aspekte der bioelektrischen Polarisation.
Chirurg 44: 559-562 (1973)
28. COCHRAN, G.V.B., R.J. PAWLUK, C.A.L. BASSETT
Electromechanical characteristics of bone under physiologic moisture conditions.
Clin. Orthop. 58: 249-270 (1968)

29. DeHAAS, W.G., M.A. LAZAROVICI, D.M. MORRISON
The effect of low frequency magnetic fields on the
healing of the osteotomized rabbit radius.
Clin. Orthop. 145: 245-251 (1979)
30. DELAND, F.H., R.C. TILDEN, J. JACKSON, W.F. EMEHING,
J.M. McVEY
Cellular location of 99m-Tc-Polyphosphate.
J. Nucl. Med. 14: 390-391 (1973)
31. ENZLER, M.A., C. WAELCHI-SUTER, S.M. PERREN
Prophylaxe der Pseudarthrose durch elektromagnetische
Stimulation?
Unfallheilkunde 83: 188-194 (1980)
32. ENZLER, M.A. H. BLÜMLEIN, H. GERBER, R.R. JACOBS,
S.M. PERREN
Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit
elektrischer und elektromagnetischer Stimulation bei
Heilungsvorgängen am Knochen.
Helv. Chir. Acta 49: 663-666 (1982)
33. FALTER, E.W., O. HELLERER, R. AIGNER, W.L. BRÜCKNER
Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß von Calcitonin
auf die sekundäre Knochenbruchheilung.
Langenbecks Arch. Chir. 356: 77-81 (1982)
34. FALTER, E.W., O. HELLERER, R. AIGNER, W.L. BRÜCKNER
Klinisch-chemische Serumbefunde nach experimenteller
Fraktursetzung und Calcitoninbehandlung.
Langenbecks Arch. Chir. 356: 71-76 (1982)
35. FUKADA, E., I. YASUDA
On the piezoelectric effect of bone.
J. Phys. Soc. Jap. 12: 1158-1162 (1957)
36. FRIEDENBERG, Z.B., E.T. ANDREWS, B.J. SMOLENSKI,
W.P. PEARL, C.T. BRIGHTON
Bone reaction to varying amounts of direct current.
Surg. Gynecol. Obstet. 131: 894-899 (1970)

37. GERBER, H., J. CORDEY, S.M. PERREN
Der Einfluß von Magnetfeldern auf Wachstum und Regeneration in der Organkultur.
Langenbecks Arch. Chir. (Suppl.): 286-291 (1976)
38. GOODMAN, R., C.A.L. BASSETT, A.S. HENDERSON
Pulsing electromagnetic fields induce cellular transcription.
Science 220: 1283-1285 (1983)
39. GÜTTLER, P., J. KLEDITZSCH
Die Anregung der Kallusbildung durch Interferenzströme.
Dt. Gesundh.-Wesen 34, Heft 2: 91-94 (1979)
40. HAIMOVICI, N., M. NEGESCU
Beeinflussung der Kallusbildung unter Behandlung mit niederfrequenten gepulsten Magnetfeldern.
Therapiewoche 30: 4619-4631 (1980)
41. HAIMOVICI, N., U. WARNE
In: Magnethera, Magnettherapie; Prospekt der Biolabotronic, MF Biolabotronic Medizinische Geräte GmbH
42. HAMMER, K., J. HIMPSEL
Lehrbuch der Physik.
R. Oldenburg Verlag München - Düsseldorf, 2. Auflage (1962): 343
43. HAUSS, W.H., G. SCHMITT, H. KNOCHE, R. WINTER, U.S. MÜLLER
Über die Kallusbildung nach Knochenbruch.
Chirurg 44: 263-268 (1973)
44. HELLERER, O., W.L. BRÜCKNER, R. AIGNER, K.W. WESTERBURG, J. KLEINSCHMIDT
Modell zum Studium von Einflüssen auf die Frakturheilung. Tierexperimentelle Untersuchungen.
Langenbecks Arch. Chir. (Suppl.): 189-192 (1979)

45. HELLERER, O., W.L. BRÜCKNER, K.W. FREY, K.W. WESTERBURG, U. KLESSINGER
Fracture healing under factor XIII medication.
Arch. Orthop. Trauma. Surg. 97: 157-159 (1980)
46. HELLINGER, J., J. KLEDITZSCH
Electrical stimulation of the callus formation by means of bipolar rectangular pulse sequences.
Arch. Orthop. Trauma. Surg. 96: 241-246 (1980)
47. HERBST, E., M. JOSEFSON, J.A. BJÖRKMAN, N. NORDSTRÖM, G. SATZGER
Electrical stimulation of fracture healing. Part II: Experimental study.
Technical report 13:74, Res. Lab. Med. Electr., Göteborg (1974)
48. HINSENKAMP, M.G.
Treatment of non-unions by electromagnetic stimulation.
In: HINSENKAMP, M.G. F. BURNBY. Electromagnetic stimulation of bone growth and repair (an interdisciplinary study). Acta Orthop. Scan., Suppl. 196, 53: 63-79 (1982)
49. HINSENKAMP, M.G., A. CHIABRERA, C.A.L. BASSETT
Space configuration changes of DNA due to electromagnetic stimulation.
Acta Orthop. Belg. 44: 636-650 (1978)
50. HISS, E., J. HASSENPFUG
Untersuchungen zur elektrischen Funktion von Geräten für die Magnetfeldtherapie.
Osteogenese und Knochenwachstum, Georg Thieme Verlag.
4. Münchner Symposion für exp. Orthopädie: 72-76 (1982)
51. HUGHES, S., R. KHAN, R. DAVIES, P. LAVENDER
The uptake by the canine tibia of the bone-scanning agent ^{99m}Tc-MDP before and after an osteotomy.
J. Bone Joint Surg. 60 B, 4: 579-582 (1980)

52. JIDA, H., S. KO, Y. MIYASKITA, S. SANADA, M. MAEDA,
H. NAGAYAMA, A. KAWAI, S. KITAMURA
On the electrical callus produced by an alternating
current.
J. Kyoto Prefect. Coll. Med. 60: 561-564 (1956)
53. Informationen, 3: 63 (1982)
54. KRAUS, W.
Die Geweberegeneration mit strukturbildenden elektro-
und magnetodynamischen Potentialen.
Hefte Unfallheilkd. 114: 327 (1973)
55. KRAUS, W.
Das Magnetodyn-Verfahren nach KRAUS und LECHNER.
Osteogenese und Knochenwachstum, Georg Thieme Verlag,
4. Münchner Symposion für exp. Orthopädie: 105-109
(1982)
56. KRAUS, W.
Magnetfeldtherapie und magnetisch induzierte Elektro-
stimulation in der Orthopädie.
Orthopäde 13: 78-92 (1984)
57. KRAUS, W., F. LECHNER
Die Heilung von Pseudarthrosen und Spontanfrakturen
durch strukturbildende elektromagnetische Potentiale.
MMW 114, 42: 1814-1819 (1972)
58. LAABS, W.A., E. MAY, K.D. RICHTER, H.J. HÖHLING,
J. ALTHOFF, P. QUINT, A. HANSJÜRGENS
Knochenheilung und dynamischer Interferenzstrom
(DIC). - Erste vergleichende tierexperimentelle Stu-
die an Schafen.
Langenbecks Arch. Chir. 356: 231-241 (1982)
59. LANG, F.
Pathophysiologie, Pathobiochemie.
1. Aufl., Enke-Verlag, Stuttgart: 171 (1979)

60. LAVINE, L.S., S. LEROY, J. LUSTRIN, M.H. SHAMOS,
R.A. RINALDI, A.R. LIBOFF
Electric enhancement of bone healing.
Science 175: 1118-1121 (1972)
61. LECHNER, F.
Die Beeinflussung gestörter Frakturheilung durch
elektro-dynamische Felder.
Hefte Unfallheilkd. 114: 325-331 (1972)
62. LECHNER, F., R. ASCHERL
Grundlagen und Klinik der elektrodynamischen Feld-
therapie bei Knochenheilungsstörungen.
Med. Orthop. Technik 98, 2: 43-49 (1978)
63. LECHNER, F., R. ASCHERL, G. OELLER
Möglichkeiten und Grenzen der elektrodynamischen
Therapie bei Pseudarthrosen.
Med. Klin. 73: 1238-1245 (1978)
64. LECHNER, F., G. OELLER, R. ASCHERL
Behandlung infizierter Pseudarthrosen mit der elektro-
dynamischen Feldtherapie.
Fortschr. Med. 20: 929-972 (1979)
65. LECHNER, F., R. ASCHERL, W. KRAUS
Treatment of pseudarthroses with electrodynamic
potentials of low frequency range.
Clin. Orthop. 161: 71-81 (1981)
66. LEVY, D.D.
A pulsed electrical stimulation technique for in-
ducing bone growth.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 238: 478-489 (1974)
67. Magnetodyn - Die regenerierende Kraft infrasonischer
elektromagnetischer Felder für die Therapie des
Stützgewebes bei Verzögerung der Knochenheilung, De-
generation der Gelenke, Alloarthroplastik.
Prospekt der Magnetodyn-Vertriebsgesellschaft.

68. MARINO, A.A., J.M. CULLEN, M. REICHMANIS, R.O. BECKER
Fracture healing in rats exposed to extremely low-frequency electric fields.
Clin. Orthop. 145: 239-244 (1979)
69. McCLANAHAN, B.J., R.D. PHILLIPS
The influence of electric field exposure on bone growth and fracture repair in rats.
Bioelectromagnetics 4: 11-19 (1983)
70. MF-Therapie in der Praxis - Therapieanleitung für das Biopulse-System.
Prospekt der Firma Elec, Wiesbaden
71. MÜHLBAUER, W.
Der Einfluß magnetischer Felder auf die Wundheilung.
Langenbecks Arch. Chir. 337: 637-642 (1974)
72. MÜLLER, M.E., S.M. PERREN
Callus und primäre Knochenheilung.
Unfallheilkunde 75: 442-454 (1972)
73. NEUGEBAUER, W., K. KÜPER, A. FLACH, W. SCHIPPERT
Der Wert szintigraphischer Untersuchungsverfahren mit 99m-Technetium bei Epiphysenfugenverletzungen.
Aktuel. Traumatol. 11: 217-224 (1981)
74. RICHEZ, J., A. CHAMAY, L. BIEGLER
Bone changes due to pulses of direct electric micro-current.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 357: 11-18 (1972)
75. SANDRITTER, W., G. BENEKE
Allgemeine Pathologie.
1. Aufl., Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York: 615 (1974)
76. SANDRITTER, W., C. THOMAS
Histopathologie.
7. Aufl., Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York: 260 f. (1977)

77. SCHELLNACK, K., G. REGLING, S. REGLING, G. HÄHNEL,
K. TRZENSCHIK
Elektrophysiologische Grundlagen der Fraktur- und
Pseudarthrosenbehandlung durch Elektrostimulation.
Beitr. Orthop. Traumatol. 26, 9: 473-483 (1979)
78. SCHMIT-NEUERBURG, K.P., K.M. STÜRMER, H. KEHR,
D. ULLRICH, H. HIRCHE
Die Wirksamkeit elektromagnetisch induzierter Wech-
selströme auf die Einheilung autologer Spongiosatrans-
plantate bei atrophischen Schaftpseudarthrosen.
Unfallheilkunde 83: 195-201 (1980)
79. SCHMITT, O.
Über den Einfluß des elektromagnetischen Feldes auf
die alkalische Serumphosphatase bei immobilisierten
Kindern.
Arch. Orthop. Trauma. Surg. 93: 21-24 (1978)
80. SCHÖN, G.
Experimentelle Untersuchungen über die Calciumaufnah-
me in vitro unter der Einwirkung elektromagnetischer
Wechselfelder.
Diss. TU München (1979)
81. SCHWEIBERER, L., M. LINDEMANN
Infektion durch Marknagelung.
Chirurg 44: 542-548 (1973)
82. SEDEL, L., P. CHRISTEL, J. DURIEZ, R. DURIEZ,
J. EVRARD, C. FICAT, J. CAUCHOIX, J. WITVOET
Results of non-unions treatment by pulsed electro-
magnetic field stimulation.
In: HINSENKAMP, M.G., F. BURNY: Elektromagnetic sti-
mulation of bone growth and repair (An interdiscipli-
nary study).
Acta Orthop. Scand. 53, Suppl. 196: 81-91 (1982)
83. SIEGENTHALER, W.
Klinische Pathophysiologie.
4. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart - New York: 350 (1979)

84. STÜRMER, K.M., H. KEHR, K. MILITZER, K.P. SCHMIT-NEUERBURG, H.G. SCHMITT
Elektromagnetische Stimulation infizierter Defektpseudarthrosen im Rechts-Links-Versuch am Beagle. Chir. Forum exp. chir. Forsch., Springer Berlin - Heidelberg - New York: 109 (1977)
85. STÜRMER, K.M., H. KEHR, K.P. SCHMIT-NEUERBURG
Fördern niederfrequentes Magnetfeld und Wechselspannung die Knochenheilung? Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Wirksamkeit. Zentralbl. Chir. 104: 777-790 (1979)
86. STUHLER, T.
Beeinflussung des Knochenumbaus im niederfrequent pulsierenden Magnetfeld - vergleichende Messungen. Osteogenese und Knochenwachstum, Georg Thieme Verlag, 4. Münchner Symposion für exp. Orthopädie: 91-94 (1982)
87. SYNDER, M.
Radiologic evaluation of bone union of the radius in rats followed acute fractures exposed to magnetic field action. Chir. Narzadow Ruchu Ortop. Pol. 6: 517-521 (1981)
88. TÄGER, K.H.
Zur Ausheilung von Knochendefekten unter der Therapie mit der elektromagnetischen Feldspule. Med. Orthop. Technik 98, 2: 71-76 (1978)
89. THOMAS, L.
Alkalische Phosphatase. In: Labor und Diagnose, Medizinische Verlagsgesellschaft: 63-70 (1978)
90. UNGETHÜM, M.
Die Beeinflussung von Osteogenese und Knochenwachstum durch elektrische und elektromagnetische Einwirkungen: Zusammenfassung und kritische Wertung.

- Osteogenese und Knochenwachstum, Georg Thieme Verlag,
4. Münchner Symposion für exp. Orthopädie: 129-132
(1982)
91. UNGETHÜM, M., W. KOLB
Elektro-Osteo-Stimulation, Teil 1. Historische Entwicklung und "Stimulations"-Hypothesen.
Biomed. Tech. 27: 130-135 (1982)
92. UNGETHÜM, M., W. KOLB
Stimulationsverfahren und Zusammenstellung klinischer Anwendungen. Teil 2.
Biomed. Techn. 27: 166-171 (1982)
93. WARNKE, U.
Grundlagen zu magnetisch induzierten physiologischen Effekten.
Therapiewoche 30: 4609-4616 (1980)
94. WARNKE, U.
Infrarotstrahlung und Sauerstoffpartialdruck im menschlichen Oberflächengewebe als Indikator der therapeutischen Wirkung extrem niederfrequenter pulsierender Magnetfelder.
Biophysic & Med. Rep. 2: 1-8 (1981)
95. WEHRHAHN, C., M. WEIGERT
Die Stimulierung der primären Knochenheilung durch elektrischen Gleichstrom.
Z. Orthop. 112: 1226-1242 (1974)
96. WEHRHAHN, C., M. WEIGERT
Erfahrungen mit der elektrischen Stimulierung der Knochenheilung bei Pseudarthrosen langer Röhrenknochen.
Osteogenese und Knochenwachstum, Georg Thieme Verlag,
4. Münchner Symposion für exp. Orthopädie. 95-99
(1982)

97. WEIG, E.
Die Stimulation des Knochenwachstums beim Schaf durch
extrem niederfrequente elektromagnetische Wechsel-
felder.
Diss. Universität Würzburg (1980)
98. WEIGERT, M., C. WEHRHAHN, M. MÜLLING
Beschleunigung der knöchernen Heilung von Osteotomien
an Schafen durch elektrischen Strom.
Z. Orthop. 110: 959-962 (1972)
99. WIENDL, H.J., M. STIGL
Klinische Erfahrungen zur ergänzenden Behandlung von
Pseudarthrosen mit elektromagnetischen Potentialen.
Fortschr. Med. 96: 231-236 (1978)
100. WILLENEGGER, H., S.M. PERREN, R.K. SCHENK
Primäre und sekundäre Knochenbruchheilung.
Chirurg 42: 241-252 (1971)
101. WITTEBOL, P.
Stimulation of non epiphyseal bone growth.
Calcif. Tissue Res. (Suppl.) 4: 122 (1970)
102. ZILCHNER, L.
Knochenheilung durch elektrischen Strom.
BTU 2: 90-100 (1978)
103. ZILCHNER, L.
Vorgang der Kallusbildung unter Elektrostimulation.
Osteogenese und Knochenwachstum, Georg Thieme Ver-
lag, 4. Münchner Symposion für exp. Orthopädie: 100-
104 (1982)
104. Zimmer, H.
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung
elektrischer und magnetischer Wechselfelder auf das
Knochenwachstum und Regeneration.
Diss. TU München (1972)

Ich danke Herrn Prof. Dr. Drexel für die Erlaubnis, die Einrichtungen des Balneologischen Institut zu benutzen, Herrn Prof. Dr. Schnizer für die Überlassung des Themas der Arbeit, den Mitarbeitern des Balneologischen Instituts Herrn Dr. Meyer, Herrn Dipl. Phys. Gall, Herrn Brummer und Herrn Taverner sowie Herrn Dr. Weitz vom Pathologischen Institut der Universität (Direktor: Prof. Dr. Eder) für ihre Unterstützung zum Gelingen der Arbeit.

Ferner danke ich der Fa. Elec, Wiesbaden, für die freundliche Überlassung der Geräte.

LEBENS LAUF

Reinhard Heinrich Sailer

Am 20. November 1958 kam ich als Sohn der Eheleute Heinrich Sailer und Elisabeth Sailer, geb. Geltin-ger in Vilsbiburg, Kreis Landshut/Niederbayern zur Welt. Mein Vater ist Reg.-Amtsrat i.R., meine Mut-ter Hausfrau. Ich habe eine Schwester.

Von 1965 bis 1969 besuchte ich die Knabenvolksschu-le in Vilsbiburg, wechselte dann ans Hans-Carossa-Gymnasium in Landshut über, wo ich 1978 das Abitur ablegte.

Im Herbst 1978 nahm ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. Hier absolvierte ich 1980 das Physikum, 1981 das Erste Staatsexamen und im März 1984 das Zweite Staatsexamen mit Erfolg.

